TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr GUY LAROCHE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)
1926

TITRES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Moniteur d'anatomie pathologique à la Faculté (1908).
Docteur en médecine (1911).
Chef de cliniqne adjoint à la Faculté (1911).
Chef de clinique à la Faculté (1912).
Chef de laboratoire de la clinique des maladies du système nerveux (1923).

HOPITAUX DE PARIS

Externe des hôpitaux (1905).
Interne provisoire des hôpitaux (1906).
Interne des hôpitaux (1907).
Médecin des hôpitaux (1921).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre titulaire de la Société de Biologie.
Membre titulaire de la Société Médicale des Hôpitaux.
Membre titulaire de la Société de Neurologie.
Membre titulaire de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie.

RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté. Médaille d'argent. Thèse 1911.
Lauréat des hôpitaux. Mention et prix Zambaco 1911.
Lauréat de l'Académie de Médecine. Prix Herpin 1912. Prix Dieulafoy 1914.
Lauréat de l'Académie des Sciences. Prix Montyon 1923.

ENSEIGNEMENT

Conférences de Séméiologie dans le service du Professeur Chauffard à l'hôpital Saint-Antoine (1911-1914).

Conférences sur l'anatomie pathologique à la Faculté (1908-1914).

Conférences biologiques à la clinique Charcot (1923-1925).

TITRES MILITAIRES

Mobilisé le 2 août 1914, comme médecin-aide-major de 2e classe.

Aide-major de 1re classe le 20 décembre 1914.

Médecin-major de 2e classe le 28 décembre 1918.

Aux armées du 1er juillet 1915 au 1er novembre 1917.

Adjoint technique de la XIIIe région, du 1er novembre 1917 au 20 mars 1919.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

1. **Spondylose blennorragique** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 25 janvier 1907.

2. **Sur la pathogénie du tremblement mercuriel** (avec M. Guillain). Présentation de malade. *Soc. de neurol.*, 7 février 1907, et *Rev. neurol.*, 28 février 1907.

3. **Sur un cas de tabes en évolution chez un ancien hémiplégique syphilitique** (avec M. Guillain). *Soc. neurol.*, 7 février 1907.

4-5. **Reproduction expérimentale des tuberculides humaines. Tuberculoses cutanées atypiques non folliculaires** (avec M. Gougerot). *Soc. de Biologie*, 7 novembre 1907, p. 637, et *Arch. de méd. expériment.*, septembre 1908, n° 5, p. 581 (16 figures).

6. **Sur une forme apnéique de la crise bulbaire des tabétiques** (avec M. Guillain). *Soc. de neurol.*, 2 avril 1908.

7. **Un cas de cyphose traumatique** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 3 avril 1908.

8. **Sur un cas de cyphose traumatique.** *Soc. méd. des hôp.*, 10 avril 1908.

9. **Culture pure de gonocoques dans une hydarthrose du genou** (avec M. Queyrat). *Soc. méd. des hôp.*, 26 juillet 1907.

10. **Sur une tuberculose ulcéreuse du pouce** (avec M. Queyrat). *Soc. méd. des hôp.*, 5 juin 1908.

11. **Chéloïde expérimentale** (avec M. Gourgerot). *Soc. de biol.*, 24 octobre 1908.

12. **Un cas d'inoculation positive d'endocardite tuberculeuse chez un enfant** (avec M. Barbier). *Soc. de la Tuberc.*, novembre 1908, et *Bull. méd.*, 1908, p. 1055.

13. **Note sur la nature tuberculeuse de certaines scléroses, avec dilatation des bronches chez les petits enfants** (avec M. Barbier). *Soc. de la Tuberc.*, novembre 1908, et *Bull. méd.*, 1908, p. 1053.

14. **Un cas d'éléphantiasis tuberculeux** (avec M. Dujarier). *Rev. de chir.*, novembre 1908, n° 12 (5 figures).

15. **Le syndrome d'Avellis dans le tabes** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 27 novembre 1908.

16. **Un cas de sclérodermie améliorée par le traitement thyroïdien** (avec M. de Beurmann). *Soc. de dermat.*, janvier 1909.

17. **Intradermo-réaction positive dans le pityriasis rubra-pilaire** (avec M. de Beurmann). *Soc. de dermat.*, 4 mars 1909.

18. **Deux cas de lèpre mixte, avec défaut de concordance entre les manifestations cutanées et les troubles de sensibilité de la peau** (avec M. de Beurmann). *Soc. de dermat.*, 4 mars 1909.

19. **Lépromes non anesthésiques** (avec MM. de Beurmann et Gourgerot). *Congr. de Bergen*, 1909.

20. **Valeur de l'intradermo-réaction en dermatologie** (avec M. de Beurmann). *Soc. de dermat.*, 18 mars 1909.

21. **Contribution à l'étude bactériologique d'une forme de Balanoposthite à tendance gangréneuse** (avec M. Queyrat). *Soc. de dermat.*, 18 mars 1909.

22. **Sporotrichose faciale, dermique et ganglionnaire : gommes dermiques, acnéiformes, lymphangite noueuse, adénites préauriculaire et angulo-maxillaire sporotricho-**

siques (avec MM. de Beurmann et Gougerot). *Soc. méd. des hôp.*, 30 avril 1909.

23. **Pathogénie des tuberculides cutanées non folliculaires éclairée par l'expérimentation** (avec M. Gougerot). *Arch. de méd. exp.*, et *d'anat. path.*, mai 1909, n° 3.

24. **L'hémophilie** (avec M. Vaucher). *Le Progrès méd.*, 22 mai 1909.

25. **Un cas de lèpre mixte : autopsie ; bacillémie terminale. Cirrhose lépreuse du foie. Méningite hansénienne** (avec M. de Beurmann). *Soc. méd. des hôp.*, 18 juin 1909 (3 figures).

26. **Xanthome, ictère et cholémie** (avec M. de Beurmann). *Soc. méd. des hôp.*, 2 juillet 1909.

27. **Sur une mycose vaginale : étude microbiologique expérimentale et thérapeutique** (avec M. Queyrat). *Soc. méd. des hôp.*, 9 juillet 1909.

28. **Les cirrhoses lépreuses du foie** (avec MM. de Beurmann et Gougerot). *Cong. de Bergen*, août 1909.

29. **Bacillémie lépreuse** (avec MM. de Beurmann, Gougerot et Vaucher). *Cong. de Bergen*, août 1909, et *Lepra*, *Leipzig*, 1909.

30. **Physiologie pathologique des paralysies diphtériques** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 15 octobre 1909.

31. **Recherche des substances antitryptiques dans les liquides organiques** (avec M. Weinberg). *Soc. biol.*, 23 octobre 1909.

32. **Évolution des hémolysines dans deux cas d'hémorragie méningée** (avec M. Guillain). *Soc. de biol.*, 6 novembre 1909.

33. **Considération sur la méthode de l'intra-cérébro inoculation pour la recherche des toxines dans le névraxe ; la fixation de la toxine diphtérique sur la substance nerveuse** (avec MM. Guillain et Grigaut). *Soc. méd. des hôp.*, 12 novembre 1909.

34. **Anaphylaxie hydatique expérimentale** (avec MM. Chauffard et Boidin). *Soc. de biol.*, 13 novembre 1909.

35. **Astéréognosie spasmodique juvénile** (avec M. Guillain). *Soc. de neurol.*, 15 janvier 1910.

36. **La toxicité hydatique, toxicité directe et anaphylaxie** (avec M. Boidin). *Presse médicale*, 1910, p. 329.

37. **Fixation de la tuberculine par la substance nerveuse** (avec M. Guillain). *Soc. de biol.*, 5 février 1910.

38. **Œdème aigu du larynx, avec pneumonie et septicémie pneumococcique consécutives** (avec M. Chauffard). *Soc. méd. des hôp.*, 19 novembre 1909, et *Bull. méd.*, 1909, p. 1049.

39. **Œdème aigu des poumons, unique manifestation d'une pneumopathie pneumococcique. Forme clinique des œdèmes pneumococciques des poumons** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 25 février 1910.

40. **Pathogénie du Xanthélasma** (avec M. Chauffard). *Semaine méd.*, 25 mai 1910 (2 figures).

41. **Fixation des essences sur le système nerveux** (avec M. Guillain). *Soc. de biol.*, 16 juillet 1910.

42. **Le taux de la cholestérinémie au cours des cardiopathies chroniques et des néphrites chroniques** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 21 janvier 1911.

43. **Fixation de la toxine diphtérique et de la toxine tétanique sur la substance nerveuse et des phénomènes corrélatifs** (avec M. Grigaut). *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1911.

44. **Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 7 janvier 1911.

45. **Évolution de la cholestérinémie chez les typhiques** (avec MM Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 14 janvier 1911.

46-47. **Anaphylaxie alimentaire lactée** (avec MM. Ch. Richet fils, et Saint-Girons). *Soc. de biol.*, 4 février 1911, et *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, novembre 1911.

48. **Adsorption et activation de la toxine diphtérique par la substance nerveuse et ses lipoïdes phosphorés** (avec M. Grigaut). *Soc. de biol.*, 1er avril 1911.

49-50. **Évolution de la cholestérinémie au cours de l'état**

gravidique et puerpéral (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 1er avril 1911, et l'*Obstétrique*, n° 5, mai 1911.

51. **Le taux de la cholestérine dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 8 avril 1911.

52. **Rôle des protéines dans l'adsorption et la neutralisation de la toxine tétanique, par la substance nerveuse** (avec M. Grigant). *Soc. de biol.*, 29 avril 1911.

53. **Constatation des bacilles de Koch dans le parenchyme rénal ; néphrite subaiguë tuberculeuse non folliculaire à forme hydropigène** (avec M. Joltrain). *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, mai 1911, n° 3 (2 figures).

54. **Le taux de la cholestérine dans le liquide céphalorachidien normal et pathologique** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 27 mai 1911.

55. **La fixation des poisons sur le système nerveux** (avec M. Guillain). *Semaine méd.*, 19 juillet 1911.

56. **Structure et pathogénie de l'arc sénile** (avec M. P. Marie). *Semaine méd.*, 2 août 1911.

57. **Diplégie faciale au cours d'une leucémie lymphoïde** (avec M. Chatelain). *Soc. neurol.*, 8 novembre 1911.

58. **Évolution de la cholestérinémie au cours des infections aiguës** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Semaine méd.*, 6 décembre 1911.

59. **Un cas d'ataxie aiguë avec guérison rapide** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 3 mars 1911.

60. **Un cas de chorée chronique non progressive ayant débuté dans l'enfance** (avec M. Crouzon). *Revue neurol.*, 1911, p. 654.

61. **Dix cas de pachyméningite hémorragique** (avec MM. P. Marie et Roussy). *Revue neurol.*, 1911, p. 62.

62. **Huit nouveaux cas de pachyméningites hémorragiques** (avec MM. Pierre Marie et Roussy). *Rev. neurol.*, 1912, p. 219.

63. **Fonction cholestérinigénique du corps jaune. Preuves**

histologiques (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 10 février 1912.

64. **Fonction cholestérinigénique du corps jaune. Preuves cliniques** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 17 février 1912.

65. **Aortite et tachycardie dans la paralysie générale** (avec M. Richet fils). *Rev. neurol.*, 15 avril 1912, n° 7.

66. **Recherche histologique de la cholestérine dans la bile et les parois de la vésicule biliaire** (avec M. Flandin). *Soc. de biol.*, 27 avril 1912.

67. **Fonction cholestérinigénique du corps jaune** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Arch. mens. d'Obstétrique*, mai 1912, n° 5 (5 figures).

68. **Sur la différenciation élective des substances grasses dans les processus de désintégration du tissu nerveux. Les corps granuleux dans le ramollissement cérébral. 1re note** (avec M. Roussy). *Soc. de biol.*, 1er juin 1912.

69. **Sur la différenciation élective des substances grasses du tissu nerveux normal. Les corps biréfringents, 2e note** (avec M. Roussy). *Soc. de biol.*, 29 juin 1912.

70. **De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans différents états pathologiques** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 6 juillet 1912.

71. **Nature cholestérinique des plaques blanches rétiniennes dans un cas de rétinite albuminurique** (avec MM. Chauffard et Fontreaulx). *Soc. de biol.*, 27 juillet 1912.

72. **Anaphylaxie alimentaire aux œufs** (avec MM. Charles Richet fils et Saint-Girons). *Cong. de méd. de Paris*, octobre 1912.

73. **Sur l'origine de la cholestérine et la valeur de la théorie de Flint** (avec M. Grigaut). *Soc. de biol.*, 26 octobre 1912.

74. **L'anaphylaxie alimentaire** (avec MM. Ch. Richet fils et Saint-Girons). *Gaz. des hôp.*, 7 décembre 1912, n° 140.

75. **Note sur la physiologie pathologique des paralysies diphtériques** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 10 janvier 1913.

76. **Anaphylaxie et immunité alimentaire expérimentales à l'ovoalbumine** (avec MM. Ch. Richet fils et Saint-Girons). *Soc. de biol.*, 11 janvier 1913, t. LXXIV.

77. **Sur la nature du tremblement mercuriel** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 2 mai 1913

78. **Recherches sur l'origine de la cholestérine biliaire** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 10 mai 1913.

79. **Recherches expérimentales sur la cholestérinémie après ligature du cholédoque** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 24 mai 1913.

80. **Sur la reproduction expérimentale des pachy-méningites hémorragiques** (avec MM. Pierre Marie et Roussy). *Soc de biol.*, 21 juin 1913.

81. **Les différents types de pachy-méningites** (avec MM. Pierre Marie et Roussy). *Soc. de biol.*, 10 juillet 1913.

82. **La fixation des poisons sur le système nerveux** (avec M. Guillain). *Congrès de Londres*, 1913, section XI.

83. **Forme hématurique de la pancréatite hémorragique à propos d'un cas de pancréatite hémorragique avec néphrite aiguë hématurique** (avec M. Pierre Marie). *Arch. de méd. exp.*, novembre 1913, n° 6, t. XXV.

84. **Anémie hémolysinique avec autolysine libre dans le sérum** (avec M. J. Troisier). *Soc. méd. des hôp.*, 21 novembre 1913.

85. **L'anaphylaxie alimentaire aux œufs (étude expérimentale)** (avec MM. Richet fils et Saint-Girons). *Arch. de méd exp.*, 1914, n° 1, pp. 51-60.

86. **Les pachy-méningites hémorragiques (étude anatomique, histol. et expérim.)** (avec MM. Pierre Marie et Roussy). *Congrès de Londres*, 1913, section XI.

87. **Azotémie aiguë au cours de quelques infections aiguës, son intérêt pathogénique, sa valeur pronostique** (avec M. Paul Brodin). *Soc. de biol.*, 9 janvier 1914.

88. **Paraplégie spasmodique syphilitique avec vitiligo généralisé** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 23 janvier 1914, p. 91.

89. **Nouvelles recherches sur la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans les différents états pathologiques** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 28 mars 1914.

90. **L'anaphylaxie alimentaire** (avec MM. Charles Richet fils et Saint-Girons). Rev. gén. dans *Paris Médical*, 18 avril 1914.

91. **Syndrome pseudo-pleurétique de la base dans les pleurésies interlobaires** (avec MM. Brodin et Huber). *Ann. de méd.*, t. I, n° 6, juin 1914.

92. **Un cas de xanthome juvénile, étude clinique et biochimique** (avec M. Coyon). *Ann. de méd.*, t II, n° 2, août 1914.

93. **Procédés pratiques de stérilisation des eaux par les hypochlorites et la teinture d'iode** (avec M. Gascard). *Presse méd.*, 5 août 1915, n° 36.

94. **Petite épidémie de paratyphoïdes B à forme méningée** (avec M. Lecaplain). *Paris Médical*, déc. 1915.

95. **Syndrome cholériforme et bacilles paratyphiques** (avec M. Grall). *Ann. de méd.*, t. III, n° 2, mars 1916

96. **Purpura fulminans septicémie méningo-coccique suraiguë** (avec M. Lepape). *Soc. méd. des hôp.*, 2 juin 1916.

97. **Gastro-entérites et entérocolites aiguës à bacilles paratyphiques.** *Réun. méd. de la IVe armée*, 25 août 1916.

90. **Le sucre du liquide céphalo-rachidien dans les méningites aiguës.** *Réun. méd. de la IVe armée*, 1er décembre 1916.

98. **Un cas de sodoku** (avec M. Durozoy). *Soc. méd. des hôp.*, 23 février 1917, et *Réun. méd. de la IVe armée*, 26 janvier 1917.

100. **Le sucre du liquide céphalo-rachidien dans les méningites aiguës** (avec M. Pignot). *Paris Médical*, avril 1917.

101. **Spirochétose ictéro-hémorragique avec splénomégalie tardive** (avec M. Sacquepée). *Soc. méd. des hôp.*, 2 mars 1917, et *Réun. Méd. de la IVe armée*, 8 mars 1917).

102. **Méningite pyocyanique** (avec M. Chauffard). *Soc. méd. des hôp.*, 11 mai 1917.

103. **Méningite cérébro-spinale et trépano-ponction.** *Arch. de méd. et de pharm. militaires*, juin 1917.

104. **La teneur en cholestérine des surrénales aux différents stades de la vie fœtale** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 26 janvier 1918.

105. **La recherche du bacille de Koch par homogénéisation des crachats sans centrifugation** (avec M. Virmeaux). *Soc. de biol.*, 23 novembre 1918.

106. **La méningite pyocyanique et son traitement par l'autosérothérapie intra-rachidienne** (avec M. Abadie). *Pr. méd.*, n° 9, 13 fév. 1919.

107. **Méningite typhique bénigne au cours d'une septicémie typhique à rechute** (avec M. Péju). *Soc. méd. des hôp.*, 30 janvier 1920.

108. **Étude sur la réorganisation des services d'hygiène** (avec M. Lauby). *Rev. d'hygiène et de police sanitaire*, nov. 1919, tome XII, n° 11, pp. 1002-1014.

109. **Septicémie à bacilles d'Eberth ayant évolué cliniquement sous les apparences d'un rhumatisme polyarticulaire aigu** (avec MM. Guillain et Libert). *Soc. méd. des hôp.*, 30 avril 1920.

110. **Les dépôts locaux de cholestérine et rapports entre la cholestérine circulante et la cholestérine fixée** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Ann. de méd.*, tome VIII, n° 2, 1920.

111. **La cholestérine à l'état normal et pathologique** (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Ann. de méd.*, tome VIII, n° 2, 1920.

112. **Un cas d'encéphalite épidémique à forme névralgique et délirante, puis léthargique** (avec M. Fillassier). *Paris médical*, 19 juin 1920, p. 501.

113. **Xanthome plan généralisé** (avec M. Queyrat). *Société de dermatologie et de syphiligraphie*, 24 juin 1920, p. 209.

114. **L'anaphylaxie alimentaire. État actuel de la question** (avec MM. Charles Richet et Saint-Girons). *Bulletin médical*, 10 juillet 1920.

115. **Réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec les liquides céphalo-rachidiens pathologiques** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de biol.*, 17 juillet 1920.

116. **Réaction du B. C. dans la syphilis du névraxe** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de biol.*, 31 juillet 1920.

117. **Réaction de précipitation avec le L. C. R. des syphilitiques nerveux** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. méd. des hôp.*, 5 novembre 1920.

118. **Étude comparative de la réaction du benjoin colloïdal et de la réaction de la gomme mastic d'Emanuel** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de biol.*, 6 novembre 1920.

119. **Les courbes de la réaction du B. C. avec le liquide C. R. des syphilitiques** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de biol.*, 4 déc. 1920.

120. **La réaction du benjoin colloïdal dans la méningite tuberculeuse** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de biol.*, 15 janvier 1921.

121. **La réaction de précipitation du B. C. avec le L. C. R. des syphilitiques nerveux** (avec MM. Guillain et Léchelle). *La médecine*, février 1921, p. 370.

122. **Considérations sur la réaction du benjoin colloïdal comparée avec la réaction de l'or colloïdal dans les affections non syphilitiques du névraxe** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. médic. des hôpitaux*, 11 mars 1921.

123. **Le L. C. R. des syphilitiques. Les quatre réactions.** *Journ. des Praticiens*, 19 mars 1921, p. 193.

124. **Étude physico-chimique de la réaction du benjoin colloïdal** (avec MM. Guillain et Machebeuf). *Soc. de biol.*, 7 mai 1921.

125. **Dangers de la ponction lombaire dans le mal de Pott** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 27 mai 1921.

126. **Étude de la réaction du benjoin colloïdal et de la réaction de Bordet-Wassermann pratiquées sur des liquides céphalo-rachidiens xanthochromiques** (avec M. Guillain). *Soc. de biol.*, 28 mai 1921.

127. **Le chlorhydrate d'émétine. Toxicité. Posologie. Indications thérapeutiques.** *Journ. méd. franc.*, mai 1921.

128. **Technique simplifiée de la réaction du benjoin col-**

loïdal pour le diagnostic de la syphilis du névraxe (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de biol.*, 4 juin 1921.

129. **Sur un cas de xanthome plan. Présentation des coupes** (avec M. Queyrat). *Soc. de derm. et de syph.*, 23 juin 1921, p. 364.

130. **Du choix d'une des méthodes sphygmomanométriques et de quelques détails de leur application** (avec M. Richard). *Arch. médico-chir. de province*, juillet 1921, p. 103.

131. **La réaction du benjoin colloïdal. Sa technique, sa valeur séméiologique** (avec MM. Guillain et Laroche). *Presse médicale*, 28 septembre 1921, p. 775.

132. **Influence inhibitoire de la kinésie volitionnelle sur le tremblement d'un syndrome parkinsonien unilatéral** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 23 décembre 1921.

133. **Vulvo-vaginite gangréneuse. Sérothérapie antigangréneuse. Guérison** (avec M. Deglaire). *Soc. méd. des hôp.*, 17 février 1922.

134. **Présentation d'une radiographie de calcul du cholédoque** (avec M. Ronneaux). *Soc. de radiologie méd. de France*, 14 février 1922.

135. **Le radiodisgnostic des calculs du cholédoque** (avec M. Ronneaux). *Soc. de méd. de Paris*, 10 mars 1922.

136. **Calculs de la vésicule biliaire et du cholédoque** (avec M. Ronneaux). *Soc. de radiologie méd. de France*, 11 avril 1922.

137. **Rapport au 1er congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Les réactions colloïdales des liquides céphalo-rachidiens. Réaction de Lange. Réaction d'Emanuel. Réaction du benjoin colloïdal.** Paris, 6-8 juin 1922.

138. **Sur la réaction du benjoin colloïdal avec le sérum sanguin** (avec MM. Guillain et Kudelski). *Soc. de biol.*, 22 juillet 1922.

139. **Rapports de la cholestérinémie avec la lithiase biliaire. Données pathogéniques. Applications pratiques.** *J. méd. fr.*, mai 1922, p. 203.

140. **L'exploration radiologique des voies biliaires. Ce que le clinicien peut en attendre** (avec M. Ronneaux). *J. méd. de Fr.*, mai 1923, p. 211.

141. **Capsules surrénales et cholestérine.** *Rev. française d'endocrinologie*, tome I, n° 3, juillet 1923.

142. **La réaction du benjoin colloïdal dans la spirochétose ictéro-hémorragique** (avec M. Dauptain). *Soc. de biol.*, 27 oct. 1923.

143. **Sur la réaction de Wassermann chez les malades atteints de tumeurs du cerveau et de la moelle.** *Soc. méd. des hôp.*, 23 novembre 1923.

144. **Présentation d'un appareil aspirateur permettant le siphonage.** *Soc. méd. des hôp.*, 30 novembre 1923.

145. **Influence de l'insuline sur le quotient respiratoire des diabétiques** (1re note) (avec MM. Dauptain et Tacquet). *Soc. de biol.*, 15 décembre 1923.

146. **Un cas de méningite morbilleuse** (avec M. Quioc). *Soc. méd. des hôp.*, 26 décembre 1923.

147. **Les formes urinaires de l'appendicite chronique.** *Paris médical*, 2 août 1924.

148. **Les néphrites chroniques urémigènes sans hypertension artérielle** (avec M. Desmoulière). *Presse médicale*, 20 août 1924, n° 67.

149. **Influence de l'insuline sur le quotient respiratoire des diabétiques** (2e note) (avec MM. Dauptain et Tacquet). *Soc. de biol.*, 12 janvier 1924.

150. **Influence de l'insuline sur le quotient et les échanges respiratoires des sujets non diabétiques** (avec M. Tacquet). *Soc. de biol.*, 24 mai 1924.

151. **Recherche du métabolisme basal chez les malades atteints de tumeur cérébrale** (avec MM. Guillain, G. Laroche, d'Alajouanine). *Soc. de biol.*, 28 février 1925.

152. **L'hypercholestérinémie chez les brightiques.** *La Médecine*, mars 1925.

153. **Le signe de la thyroïde** (avec Mlle Wolf). *Soc. de biol.*, 2 mai 1925.

154. **La réaction du benjoin colloïdal dans les cas de tumeurs cérébrales** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de biol.*, 7 novembre 1925.

155. **Sur quelques cas de transfusion du sang** (avec M. Bécart). *La Semaine des hôp. de Paris*, n° 2, janvier 1926.

156. **Étude sur la réaction de Lange modifiée (technique de MM. Sicard et Haguenau) pour le diagnostic de la paralysie générale** (avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de biol.*, 6 février 1926.

* * *

En dehors de ces articles et communications, j'ai fait paraître :

1° Un manuel *Les examens de laboratoire* dans lequel j'envisage spécialement les applications du laboratoire à la clinique, paru en 1919.

2° Un livre, *L'Anaphylaxie alimentaire,* en collaboration avec MM. Richet fils et Saint-Girons, paru en 1919.

3° Une traduction française avec annotations en collaboration avec M. Richard, du livre anglais de Sir E. Sharpey Schafer, *Les glandes à sécrétion interne,* paru en 1921.

4° *La réaction du benjoin colloïdal et les réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien,* en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle, paru en 1922.

5° Un livre sur l'*Opothérapie endocrinienne,* ouvrage à la fois didactique et critique où j'expose les bases physiologiques sur lesquelles doit reposer l'opothérapie, ainsi que sa posologie, et où j'étudie les syndromes cliniques et les méthodes de diagnostic biologiques avec lesquelles on peut les reconnaître.

6° M. le P[r] Richet et M. Guillain m'ont demandé de collaborer à la rédaction de l'article *Physiologie de la moelle* du *Dictionnaire de physiologie* ; étant donnés les noms des signataires des articles de cet ouvrage classique, je suis tres honoré d'avoir été appelé à y participer.

L'édition de cet ouvrage a été retardée par la guerre.

FIXATION DES POISONS SUR LE SYSTÈME NERVEUX

I. — **Physiologie pathologique des paralysies diphtériques** (avec M. G. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 15 octobre 1909.

II. — **Considération sur la méthode de l'intra-cérébro-inoculation pour la recherche des toxines dans le névraxe, la fixation de la toxine diphtérique sur la substance nerveuse** (avec MM. G. Guillain et A. Grigaut). *Soc. méd. des hôp.*, 12 novembre 1909.

III. — **Fixation de la tuberculine par la substance nerveuse** (avec M. Guillain). *Soc. de biol.*, 5 février 1910.

IV. — **La fixation des essences sur le système nerveux** (avec M. Guillain). *Soc. de biol.*, 16 juillet 1910.

V. — **Adsorption et activation de la toxine diphtérique par la substance nerveuse et ses lipoïdes phosphorés** (avec M. Grigaut). *Soc. de biol.*, 1[er] avril 1911.

VI. — **Rôle des protéines dans l'adsorption et la neutralisation de la toxine tétanique par la substance nerveuse** (avec M. Grigaut). *Soc. de biol.*, 29 avril 1911.

VII. — **La fixation des poisons sur le système nerveux** (avec M. Guillain). *Sem. méd.*, 19 juillet 1911.

VIII. — **Fixation de la toxine diphtérique et de la toxine tétanique sur la substance nerveuse et des phénomènes corrélatifs** (avec M. Grigaut). *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1911.

IX. — **Note sur la physiologie pathologique des paralysies diphtériques** (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 10 janvier 1913.

Nos travaux sur ce sujet ont été réunis dans notre thèse « Fixation des Poisons sur le Système nerveux » (1911), couronnée par la Faculté de Médecine (médaille d'argent) et par l'Académie de Médecine (prix Herpin, 1912).

Nos recherches ont eu pour but de préciser l'origine des symptômes nerveux observés au cours d'infections et d'intoxications aiguës ou chroniques.

La fréquence de ces symptômes est extrême, bien plus qu'on ne pourrait le croire à un premier examen. Car, sans parler des toxi-infections rabique, tétanique, diphtérique, des intoxications par les alcaloïdes, l'alcool, les essences entrant dans la composition des spiritueux, de certaines auto-intoxications graves, telles que le coma diabétique, urémique et la tétanie, où ces manifestations nerveuses s'imposent, des signes d'apparence banale relèvent en réalité dans beaucoup d'infections d'une atteinte du système nerveux.

Au cours des maladies infectieuses aiguës ces symptômes nerveux peuvent revêtir, on le sait, tous les aspects cliniques, depuis les signes les plus légers d'excitation jusqu'aux manifestations convulsives, paralytiques ou comateuses, et c'est quand l'ensemble de ces symptômes se mettaient au premier plan que les cliniciens les groupaient sous la dénomination de « formes nerveuses » des maladies aiguës.

Tantôt, à l'autopsie, on ne trouve dans ces cas ni lésions macroscopiques, ni altérations histologiques, et c'est pour cette raison que l'on mettait ces réactions nerveuses sur le compte d'altérations purement fonctionnelles; tantôt les lésions apparaissent visibles à l'examen macroscopique ou histologique, et on a l'habitude de les classer en méningo-encéphalites, myélites, névrites, etc.

Lorsque les lésions du système nerveux étaient évidentes l'explication des symptômes constatés pendant la vie paraissait très simple.

Mais lorsque ni l'autopsie, ni les méthodes histologiques ne révélaient de lésions, ou ne décelaient que des lésions banales, on en était réduit à des hypothèses.

En clinique, les localisations souvent très précises de la diphtérie, du tétanos, de la rage, les phénomènes terminaux bulbaires

de nombre d'infections, tout faisait supposer que ces virus agissaient sur le système nerveux et, sans doute, plus spécialement sur telle ou telle région. Mais l'anatomie pathologique ne pouvait vérifier cette hypothèse.

Dans le tétanos, la diphtérie, par exemple, on trouvait bien des dégénérescences cellulaires plus ou moins intenses, de la chromatolyse de Nissl, de la surcharge pigmentaire; mais on pouvait objecter que ces altérations sont légères, analogues à celles que déterminent un grand nombre de poisons microbiens, qu'elles n'ont rien de spécifique.

On ne pouvait donc pas, histologiquement, faire le départ entre les lésions agoniques et les lésions dues aux toxines diphtérique et tétanique: les méthodes les plus modernes de l'histologie pathologique ne nous permettent pas de faire, après la mort, le diagnostic de diphtérie ou de tétanos; elles sont impuissantes à nous expliquer l'intensité des phénomènes nerveux pendant la vie.

Seules, les méthodes empruntées à la physiologie expérimentale, à la bio-chimie, vont permettre de démontrer nettement l'action des poisons sur le système nerveux.

Dans un certain nombre d'infections ou d'intoxications, nous avons essayé, en nous servant de ces méthodes, de prouver cette action de poisons nerveux en les décelant dans le tissu même sur lequel ils ont agi. Parmi les techniques que nous avons utilisées dans ce but, il en est une, très sensible, que nous avons spécialement préconisée chez le cobaye, avec M. Guillain, celle des injections intracrâniennes et sous-dure-mériennes. Cette méthode délicate, dont nous avons précisé la technique, a l'avantage d'être très sensible et de donner des résultats toujours comparables entre eux.

Ce résultat étant obtenu, nous avons ensuite essayé de chercher, grâce à la biochimie, les raisons de ces localisations, de ces affinités électives de tel ou tel poison vis-à vis de certains tissus de l'organisme, ou de certaines régions du système nerveux.

Dans la première partie de notre thèse, nous étudions les faits cliniques et expérimentaux qui démontrent la fixation des poisons sur le névraxe; la seconde partie est consacrée à l'étude de l'immunité locale du système nerveux.

Les faits cliniques prouvent que les paralysies diphtériques,

dans la plupart des cas, sont en rapport avec le lieu de formation de la toxine et que l'atteinte des centres nerveux se fait par un processus de névrite ascendante toxique. Mais ni la clinique, ni l'expérimentation n'avaient, en fait, donné la démonstration directe de la fixation de la toxine dans les centres nerveux.

Le cas que nous avons observé avec M. Guillain concerne un malade de vingt-trois ans qui, à la suite d'une angine diphtérique, a présenté une paralysie complète du voile du palais, puis des symptômes bulbaires aigus (hoquet, vomissements, tachycardie, dyspnée), lesquels amenèrent la mort. Le liquide céphalo-rachidien ne montra aucune réaction cellulaire ; de plus, inoculé à des cobayes par voie intra-cérébrale, il ne détermina aucun trouble.

Des fragments de bulbe, prélevés au niveau des noyaux du vague, furent lavés, puis broyés avec du sérum physiologique ; le liquide ainsi obtenu a été inoculé à des cobayes par voie intra-crânienne, intra-péritonéale et sous-cutanée ; les animaux sont morts rapidement, alors que des témoins inoculés dans les mêmes conditions, mais avec d'autres régions du névraxe, n'ont présenté aucun trouble. A l'autopsie, le sang du cœur de ces animaux est resté stérile.

Dans un deuxième cas de paralysie du voile avec tachyarythmie et collapsus cardiaque, le seul cobaye intoxiqué fut celui qui reçut la pulpe nerveuse des noyaux du vago-spinal.

La physiologie pathologique des paralysies diphtériques nous paraît facile à interpréter. C'est par la voie des nerfs périphériques, par une véritable névrite ascendante que la toxine diphtérique atteint les centres nerveux ; cette névrite ascendante est prouvée par la corrélation souvent si étroite entre le siège de l'infection diphtérique et le territoire des paralysies. La toxine diphtérique, sécrétée par les bacilles au niveau de la gorge dans l'angine, chemine par la voie des nerfs périphériques et vient se fixer sur les noyaux bulbaires : ainsi s'explique la paralysie du voile, précoce ou tardive, suivant la quantité de toxine absorbée ; puis, lentement, à l'intérieur du névraxe, soit par la voie des espaces interstitiels, jouant le rôle des espaces lympathiques, soit par l'intermédiaire des lipoïdes tissulaires, s'organise une circulation de corps toxiques qui vont se fixer et s'accumuler en des points électifs correspondant au siège des paralysies ultérieures. On sait, en effet, que les paralysies des membres ou les troubles cardiaques n'apparaissent, le plus souvent, que plusieurs jours ou même plusieurs

semaines après la paralysie du voile, alors que l'infection diphtérique angineuse a disparu. Cette circulation intime de corps toxiques dans le névraxe n'est pas une simple hypothèse vraisemblable par l'observation clinique; nous en trouvons une démonstration dans toute une série d'intéressantes expériences de M. Babonneix qui, injectant de la toxine diphtérique dans le nerf sciatique de lapins, vit, par exemple, se produire chez un animal successivement la paralysie de la patte injectée, puis de l'autre patte postérieure, puis d'une patte antérieure, enfin des phénomènes bulbaires. Pour qu'une telle évolution symptomatique puisse exister, il faut nécessairement que la toxine atteigne la moelle en suivant les nerfs périphériques, qu'elle circule ensuite de la moelle lombaire à la moelle cervicale, soit par les voies lymphatiques, soit par l'intermédiaire direct des éléments nerveux. Nous avons observé chez un chien un fait analogue : l'animal avait reçu des bacilles diphtériques en injection sous-cutanée dans la patte postérieure gauche, dix jours après apparaissait une monoplégie cervicale droite, et l'animal mourait ensuite avec un hoquet persistant; chez ce chien, seules les régions lombaire et cervicale de la moelle tuaient le cobaye par injection intra-crânienne.

Cette fixation de corps toxiques avec leur lente accumulation en certains points du névraxe, qui explique si bien l'évolution clinique des paralysies diphtériques, peut se comprendre par les affinités très étroites que présente la toxine diphtérique pour certains constituants chimiques du tissu nerveux.

M. Connio et nous-mêmes avons constaté que la toxine diphtérique injectée par voie sous-cutanée à des lapins et à des cobayes, se fixait surtout au niveau des centres nerveux et des capsules surrénales. Dans des expériences poursuivies avec la collaboration de M. Grigaut, nous avons vu qu'il suffit de mettre en contact la toxine diphtérique en solution plus ou moins diluée avec du tissu nerveux d'homme ou de cobaye pour conférer à ce tissu nerveux des propriétés toxiques qui persistent même après lavages répétés à l'eau physiologique. La maladie expérimentale déterminée chez le cobaye par injection intracrânienne de ce tissu toxique dure, en général, de huit à seize heures après une incubation de trois heures et demie à six heures. La substance nerveuse possède un pouvoir fixateur très accentué, puisque les résultats sont encore positifs avec une toxine diluée à 1/200. Le tissu nerveux toxique se comporte comme la toxine diphtérique elle-même : il peut être neutralisé

in vitro par l'antitoxine, mais, si l'on injecte directement ce tissu nerveux toxique dans la cavité crânienne d'un cobaye immunisé par le sérum antidiphtérique, la mort de l'animal ou des paralysies peuvent cependant se constater. Le poison ainsi fixé n'a perdu aucune de ses propriétés biologiques.

Dans une autre série d'expériences, nous avons cherché à déterminer les substances auxquelles le tissu nerveux doit ses affinités pour la toxine diphtérique. Les extraits obtenus en épuisant le cerveau desséché successivement par l'alcool, l'éther, le chloroforme, et en évaporant ensuite ces liquides dans le vide, se sont montrés énergiquement fixateurs, contrairement au résidu final de ces épuisements qui contenait les substances protéiques déshydratées. Le rôle actif des lipoïdes apparaissait ainsi nettement.

Nous avons pu constater secondairement que seuls les lipoïdes phosphorés du groupe des phosphatides (lécithine, céphaline) possèdent un pouvoir fixateur extrêmement intense, alors que les lipoïdes non phosphorés (cholestérine, cérébrosides, tels que cérasine, phrénosine, cérébrine) sont totalement inactifs, ainsi que les substances protéiques. Le protagon a un pouvoir fixateur moins énergique ; toutefois, il fixe encore la toxine dans des dilutions à 1/20. L'infériorité de ce lipoïde phosphoré sur les précédents n'a rien qui doive étonner, car, dans sa molécule, entre une forte proportion de cérébrosides, corps qui ne fixent pas la toxine diphtérique.

Dans nos expériences, nous avons observé un fait qui nous paraît mériter d'attirer l'attention, à savoir que la toxine diphtérique combinée au tissu nerveux a des propriétés toxiques activées : la période d'incubation de la maladie expérimentale et sa durée sont alors raccourcies. Le cerveau est donc, dans ce cas, *adsorbant, fixateur* et *activant*.

Des expériences faites parallèlement chez la souris avec la toxine tétanique montrent que, contrairement à la toxine diphtérique, les lipoïdes phosphorés et non phosphorés sont très peu actifs. Au contraire, les albumines du cerveau jouissent d'un pouvoir fixateur intense vis-à-vis de la toxine tétanique, et cette constatation s'oppose au pouvoir fixateur nul des protéines vis-à-vis de la toxine diphtérique.

De même que pour la toxine diphtérique, cette fixation s'accompagne d'une transformation biologique de ses propriétés toxiques. Mais le phénomène secondaire à l'adsorption est inverse. Ce sont

surtout le protagon et les albumines dont nous avons constaté les propriétés neutralisantes. En somme, le cerveau, surtout grâce à des substances protéiques, est *adsorbant*, *fixateur* et *neutralisant* vis-à-vis de la toxine tétanique.

Ces faits, dans leur ensemble, éclairent la physiologie pathologique des deux toxi-infections diphtérique et tétanique. Ils montrent les caractères qui les rapprochent et les éloignent, et ces différences trouvent leurs raisons dans des combinaisons avec des substances différentes du tissu nerveux.

La toxine diphtérique, poison paralysant, est fixée et activée par les lipoïdes phosphorés, alors que la toxine tétanique, poison contracturant, est en partie fixée et neutralisée par les substances protéiques.

On connaît la fréquence des symptômes nerveux au cours des infections tuberculeuses cliniques et expérimentales ; il était donc indiqué de rechercher si le tissu nerveux possédait un pouvoir fixateur vis-à-vis des *poisons diffusibles ou locaux du bacille de Koch*.

On sait que cette toxine constitue un poison extrêmement violent lorsqu'elle est introduite directement au contact des centres nerveux. Il était intéressant de rechercher s'il était possible *in vitro* de démontrer la fixation de la tuberculine par la substance nerveuse.

Le cerveau de l'homme ou du cobaye broyé, puis mis en contact avec la tuberculine durant 16 à 24 heures à la glacière, fixe la tuberculine et la retient malgré des centrifugations et des lavages répétés dans du sérum artificiel stérilisé. Le cerveau tuberculinisé s'est toujours montré toxique pour le cobaye à la dose de $0^{cm^3},2$ en injection intracranienne. Environ 3 à 12 heures après l'injection, le poil de l'animal se hérisse, la dyspnée, ainsi que parfois des convulsions et du hoquet, apparaissent et l'animal meurt rapidement. Exceptionnellement, l'évolution se prolonge 24 ou 48 heures.

Non seulement le cerveau fixe la tuberculine, mais encore il active son pouvoir toxique. Il suffit de mettre en contact une petite dose de substance nerveuse avec une dose non mortelle de tuberculine pour obtenir un produit très toxique.

Les substances *fixatrices et activantes* semblent appartenir au groupe des lipoïdes. Les expériences de Calmette, Massol et Breton,

et les nôtres, montrent l'affinité lécithinophile des bacilles tuberculeux et de la tuberculine; et, d'autre part, nous avons constaté que l'addition des lipoïdes phosphorés à la tuberculine active ses propriétés toxiques. Comme pour la toxine diphtérique, pouvoir fixateur et pouvoir activant sont donc parallèles.

D'autre part, au moyen d'expériences analogues, nous avons constaté que les poisons locaux du bacille de Koch peuvent, eux aussi, se combiner à la substance nerveuse et subir, de ce fait, une activation qui les rend plus toxiques.

D'ailleurs, il ne se produit pas qu'un phénomène de simple contact entre les bacilles et le tissu nerveux. Nous avons constaté, de même que MM. Gougerot et Troisier, que le tissu nerveux est, *in vitro*, un destructeur énergique des bacilles tuberculeux, fait décelé chez le lapin, le chien et le chat, par M. Renaud et les mêmes auteurs.

La bactériolyse est un mode de défense du tissu nerveux contre l'infection tuberculeuse, mais cette destruction des bacilles aboutit à la mise en liberté des toxines qui y sont contenues; la lyse est suivie de la fixation et de l'activation des poisons ainsi libérés. Par là se trouvent expliquées l'intensité et la brusquerie des accidents nerveux au cours de la tuberculose des centres nerveux.

Nos expériences sur la *malléine* sont intéressantes à rapporter ici, puisqu'elles confirment les résultats obtenus avec la tuberculine.

La malléine et la tuberculine sont, on le sait, deux toxines sœurs, toutes deux sont peu toxiques par inoculation sous-cutanée et très toxiques en injection intra-cérébrale. Enfin, Borrel a montré que les cobayes tuberculeux qui ne sont pas plus sensibles que d'autres animaux sains à l'intoxication intra-cérébrale de divers poisons, sont extrêmement sensibles à l'injection intra-cérébrale de malléine, plus sensibles même qu'à celle de tuberculine. Il était intéressant de rechercher si ces deux toxines, qui avaient tant de points communs cliniquement, se comportent de même vis-à-vis du tissu nerveux. L'expérience montre qu'il en est de la malléine comme de la tuberculine. Elle se fixe sur le tissu nerveux, et, de plus, la substance nerveuse active nettement ses propriétés toxiques.

Dans les chapitres suivants, nous étudions la fixation des poisons des intoxications exogènes et endogènes sur le système nerveux.

Parmi les poisuns exogènes, nous avons choisi *les essences* et la *strychnine*. Nos expériences sur les essences ont un grand intérêt clinique, car on sait la fréquence actuelle des intoxications aiguës et chroniques par l'alcool et les essences qui entrent dans la composition des spiritueux. La technique que nous avons suivie est la suivante : nous inoculions à des lapins une dose variable d'essence de tanaisie, de sauge ou d'hysope, afin de déterminer chez eux des phénomènes convulsifs. Puis, l'animal étant mort ou sacrifié par saignée, on prend ses différents organes, et après les avoir lavés dans de l'eau salée stérilisée à 7 pour 1 000, on les broie dans un verre stérilisé et on les injecte à la dose de $0^{cm^3},2$ ou $0^{cm^3},15$ sous la dure-mère des cobayes. On peut, dans ces conditions, observer chez certains de ces cobayes, après une incubation variant de 6 à 10 heures, des phénomènes convulsifs généralisés et subintrants, qui se produisent d'une façon presque continue jusqu'à la mort dans le coma avec hypothermie. Or, si l'on consulte le tableau de ces expériences, on constate que le *bulbe seul* a donné des résultats positifs constants. Le cerveau, puis la moelle, ont donné des résultats positifs moins fréquents, mais qui s'observent, néanmoins, lorsque la doso d'essence injectée au lapin est suffisamment élevée. Les viscères, le foie, le rein (les capsules surrénales une fois), le sérum ont donné des résultats le plus souvent négatifs. Dans beaucoup de ces expériences, les animaux inoculés ont pu être suivis heure par heure jusqu'à la mort, et des convulsions, dans ce cas, ont presque toujours été notées à partir de la sixième ou de la dixième heure, parfois dès la quatrième heure.

Si la dose d'essence injectée au lapin est insuffisante, et si on sacrifie rapidement l'animal, sans donner à l'essence le temps de se fixer électivement sur le système nerveux, celui-ci reste atoxique pour le cobaye. D'autre part, les symptômes observés chez les cobayes inoculés avec le mélange réalisé *in vivo* (bulbe de lapin intoxiqué) et les cobayes inoculés avec des mélanges réalisés *in vitro* (cerveau et essence) sont absolument identiques.

Ces expériences montrent que les essences à propriétés épileptisantes se fixent électivement sur les tissus nerveux et spécialement sur le bulbe; elles montrent que l'écorce cérébrale et la moelle ne sunt pas nécessaires pour la production de crises convulsives par les essences, et que le bulbe réagit par des convulsions à des doses insuffisantes pour que l'écorce et la moelle puissent entrer en activité.

Il est d'ailleurs incontestable que lorsqu'on injecte des doses élevées d'essence, il se produit une diffusion du corps toxique sur l'ensemble du système nerveux et des viscères.

La fixation sur les tissus nerveux peut encore se démontrer pour certains alcaloïdes, en particulier la *strychnine*. Des expériences de Torata Sano avaient montré que la substance blanche de la moelle est plus adsorbante que la substance grise, et que les cornes antérieures le sont plus que les cornes postérieures. L'auteur avait aussi remarqué que la substance grise de la région rolandique est plus adsorbante que celle des autres régions du cortex.

Nous avons fait des expériences se rapprochant de celles de M. Torata Sano en étudiant, non pas le pouvoir adsorbant du tissu nerveux pour la strychnine, mais son pouvoir fixateur ; c'est-à-dire en étudiant les propriétés toxiques du tissu nerveux, plongé dans une solution de strychnine et injecté, après lavage, dans la cavité péritonéale de la grenouille ; nous avons constaté, comme lui, que la substance blanche et les cornes antérieures de la moelle ont un pouvoir fixateur plus accentué que les autres parties du système nerveux. Une objection qui se présente à l'esprit est que si la strychnine se fixe ainsi différemment sur la substance blanche ou la substance grise des cornes antérieures et postérieures, c'est qu'il s'agit d'une propriété banale de certains tissus à adsorber plus ou moins les substances toxiques ou colorantes les plus diverses. Torata Sano a répondu à cette objection en montrant, par des expériences analogues, que la *cocaïne*, par exemple, est adsorbée d'une façon plus énergique par la substance blanche que par la substance grise du névraxe, et beaucoup plus par la substance grise des cornes postérieures que par la substance grise des cornes antérieures ; cette affinité des alcaloïdes, pour certains groupes cellulaires du système nerveux, est donc en partie élective et spécifique.

Les physiologistes avaient montré que la strychnine est un convulsivant cérébro-spinal à la fois cortical, bulbaire et médullaire. La biochimie précise et montre qu'elle est un poison des cellules motrices et de la myéline. Aux différenciations *physiologiques* et *morphologiques* des groupes cellulaires, on peut en ajouter une troisième, la différenciation *chimique*.

L'ensemble de ces différenciations physiologique, morphologique et chimique est caractéristique d'un groupe de cellules et rend

compte des réponses variables par lesquelles chaque groupe réagit vis-à-vis d'un poison déterminé.

Dans les auto-intoxications à symptômes nerveux prédominants, les poisons endogènes doivent suivre des lois de fixation analogues. Il nous semble que certains accidents de l'urémie, les comas se produisant sans œdème cérébral, sans hydrocéphalie, sans hémorragie méningée, les hémiplégies sans lésion appréciable macroscopique ou microscopique des centres nerveux, les délires, peuvent être expliqués par une imprégnation toxique des centres nerveux. Le coma et certains accidents nerveux du diabète résultent sans doute de fixations électives sur le névraxe de corps toxiques.

Dans certains cas d'urémie, nous avons été frappés de la très forte toxicité du tissu nerveux, mais, en d'autres cas, les inoculations furent négatives. Le système nerveux d'un malade mort de coma diabétique n'a pas donné non plus de résultats positifs. Il semble donc que les méthodes que nous avons à notre disposition ne sont pas encore assez sensibles pour déceler d'une façon régulière des corps toxiques dans les tissus.

Expérimentalement, nous ne pouvions nous adresser aux poisons encore inconnus de l'urémie. Nous avons expérimenté avec l'urine, qui contient, à côté de l'urée, une série de poisons à propriétés très diverses : narcotique, convulsivante (minérale et organique), sialogène, myotique et hypothermisante. Pour M. Bouchard, c'est la rétention de ces divers poisons qui produit pour la plus grande part l'auto-intoxication urémique ; il ajoute lui-même que l'urémie n'est pas une intoxication par l'urine, mais par ce qui doit devenir de l'urine, car les accidents de la rétention des matériaux de l'urine ne sont pas ceux de l'urémie.

Malgré ces réserves, il était intéressant de rechercher si *les poisons de l'urine* se fixent et s'accumulent sur le système nerveux.

Notre technique a été identique à celle suivie dans les expériences précédentes sur les essences.

Nous avons constaté que le tissu nerveux de lapins intoxiqués par l'urine est toxique, en particulier l'écorce cérébrale. L'extrait alcoolique convulsivant de l'urine se fixe plus spécialement sur le bulbe.

Ces résultats positifs, obtenus en ce dernier cas avec la région bulbaire, sont à rapprocher des faits relatés plus haut à propos des essences ; ils montrent à nouveau l'importance du bulbe en tant que foyer producteur des phénomènes convulsifs.

Ces expériences sont confirmées par les recherches d'Abelous et Bardier, sur l'urohypotensine retirée de l'urine : cette substance, dont l'injection, à la dose de 1 à 2 centigrammes, détermine chez le lapin toute une série de troubles analogues à ceux de l'auto-intoxication urémique, manifeste une affinité élective pour le système nerveux, qui la retient et la fixe comme la toxine tétanique.

Les affinités du tissu nerveux vis-à-vis d'un grand nombre de poisons s'expliquent, nous l'avons vu, par la constitution physico-chimique particulière des diverses régions du névraxe. Il faut invoquer aussi, dans la pathogénie de ces affinités, la notion des phénomènes d'adsorption et d'adhésion moléculaires sur lesquels M. Gengou a insisté dans plusieurs mémoires. Nous avons montré plus haut la fixation des toxines diphtérique, tétanique, morveuse, de la tuberculine par différents constituants chimiques du tissu nerveux. Il s'agit là de phénomènes d'adsorption, le tissu nerveux et la toxine formant un *complexe*. Ces différents complexes (toxine et lipoïdes, toxine et albumine) présentent des propriétés physiologiques variables qui dépendent des deux éléments du complexe, la substance fixatrice et la toxine fixée. Pour les poisons tuberculeux, la malléine, la toxine dipbtérique, le complexe se forme avec les lipuïdes phosphorés qui activent ces toxines, pour la toxine tétanique le complexe se forme avec les substances protéiques qui diminuent la toxicité de la toxine fixée. Les complexes ainsi formés peuvent être plus ou moins stables. Certains sont dissociés rapidement par un simple lavage, d'autres sont très résistants, tels, par exemple, le complexe tissu nerveux et toxine diphtérique ; mais, et c'est là le fait tout particulièrement intéressant, on peut détruire le complexe formé en mettant en sa présence une troisième substance dont l'affinité pour la toxine sera plus intense que celle de la toxine pour le tissu nerveux ; c'est là un phénomène de réversibilité. Cette notion de la réversibilité peut expliquer la neutralisation *in vivo* ou *in vitro* d'un cerveau toxique par l'antitoxine correspondante. Ainsi, par exemple, la substance cérébrale et la toxine diphtérique forment *in vitro* un complexe réversible : si l'on ajoute à ce complexe l'antitoxine diphtérique qui neutralise la toxine antérieurement adsorbée, il se forme alors un nouveau complexe toxine et antitoxine, qui laisse le cerveau libéré ; ce cerveau, mis à nouveau dans une solution de toxine, se comporte comme un cerveau

neuf et redevient toxique. Cette expérience peut être recommencée un nombre illimité de fois. Le même fait existe pour la toxine tétanique mélangée à la substance cérébrale, comme l'a constaté M. Besredka.

Des phénomènes analogues de réversibilité pourront s'observer *in vivo*. C'est ainsi que, chez un animal tétanique, on peut rendre réversible le complexe toxine tétanique et cerveau si l'on injecte l'antitoxine tétanique dans le cerveau lui-même, comme l'ont montré MM. Roux et Borrel. L'antitoxine, qui est adsorbable *in vitro* par le tissu nerveux, ne peut pénétrer dans les cellules nerveuses par injection intravasculaire à cause de la barrière constituée par l'endothélium des vaisseaux. Pour que l'antitoxine puisse atteindre les cellules nerveuses, il faudrait ou en introduire dans la circulation des doses massives, ou l'injecter, comme le conseillait M. Camus, par voie intrarachidienne, ou alors la modifier pour rendre sa pénétration plus facile à l'intérieur des éléments nerveux.

Ces injections massives d'antitoxine ne sont d'ailleurs pas actives contre le tétanos à lésions cellulaires déclarées. Nous avons constaté qu'après injection de toxine tétanique intracérébrale, on peut empêcher le développement du tétanos en injectant une dose massive d'antitoxine par la voie vasculaire, même plusieurs heures après l'inoculation. Mais la guérison est impossible lorsque les signes cliniques du tétanos ont apparu ; les lésions cellulaires sont alors constituées et la maladie évolue.

Ces faits tendent à montrer le rôle exact des injections massives d'antitoxine chez l'homme, neutralisant la toxine fixée et empêchant le développement de nouvelles lésions cellulaires, mais impuissantes contre les lésions déjà produites.

Dans un dernier chapitre, nous étudions enfin les moyens de défense particuliers au système nerveux.

Après avoir montré, par une série d'exemples empruntés à la clinique et à l'expérimentation, que le système nerveux était isolé et dans une certaine mesure indépendant de l'immunité humorale naturelle ou acquise, nous avons essayé de prouver qu'il se défend contre les infections et les intoxications par une série de moyens qui lui constituent une sorte d'*immunité locale*, analogue à celle que Gley a décrite sous le nom d'*immunité cytologique*. Cette immunité locale comprend deux sortes de moyens de défense qui lui sont bien spéciaux : des procédés bactériolytiques à l'égard de

certains agents pathogènes et des propriétés antitoxiques à l'égard de certaines toxines et de certains poisons.

Nos expériences de bactériolyse *in vivo* et *in vitro*, en particulier sur le bacille de Koch, prouvent que le tissu nerveux peut se défendre contre les microbes en les solubilisant. Nous avons vu, il est vrai, que cette lyse ne se produit pas sans dommage pour le tissu nerveux, puisqu'elle s'accompagne d'une fixation immédiate des toxines massées dans le corps bacillaire.

D'autre part, le tissu nerveux jouit de propriétés antitoxiques vis-à-vis d'un certain nombre de poisons et toxines. Nous avons vu, par exemple, la neutralisation de la toxine tétanique par les substances protéiques du cerveau. L'ensemble de ces moyens de défense constitue l'immunité locale du système nerveux que nous opposons à l'immunité générale. Il semble que cette immunité locale ne soit pas invariable; un certain nombre de faits montrent qu'elle est, comme l'immunité générale, sujette à des *variations d'où dépendra, dans une certaine mesure, la résistance du tissu à l'agent infectieux*. Ainsi nous apparaît plus complexe la notion de terrain dans laquelle il faut faire rentrer non seulement les propriétés humorales, mais aussi les *propriétés tissulaires* variables dans chaque organisme, et dans chaque organisme variables pour chacun des tissus qui le composent.

LES LIPOÏDES. — LA CHOLESTÉRINE

Xanthome ictère et cholémie (avec M. de Beurmann). *Soc. méd. des hôp.*, 2 juillet 1909.

Pathogénie du xanthelasma (avec M. A. Chauffard). *Sem. médicale*, 25 mai 1910.

Le taux de la cholestérinémie au cours des cardiopathies chroniques et des néphrites chroniques (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 21 janvier 1911.

Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 7 janvier 1911.

Évolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 1er avril 1911 et l'*Obstétrique*, n° 5, mai 1911.

Le taux de la cholestérine dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 8 avril 1911.

Le taux de la cholestérine dans le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 27 mai 1911.

Structure et pathogénie de l'arc sénile (avec M. P. Marie). *Sem. médicale*, 2 août 1911.

Évolution de la cholestérinémie au cours des infections aiguës (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Sem. médicale*, 6 déc. 1911.

Fonction cholestérinigénique du corps jaune. Preuves histologiques (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 10 février 1912.

Fonction cholestérinigénique du corps jaune. Preuves cliniques (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 17 février 1912.

Recherche histologique de la cholestérine dans la bile et les parois de la vésicule biliaire (avec M. Flandin). *Soc. de biol.*, 27 avril 1912.

Fonction cholestérinigénique du corps jaune (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Arch. mens. d'obstétrique*, mai 1912, n° 5.

De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans différents états pathologiques (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 6 juillet 1912.

Nature cholestérinique des plaques blanches rétiniennes dans un cas de rétinite albuminurique (avec MM. Chauffard et Fontreaulx). *Soc. de biol.*, 27 juillet 1912.

Sur l'origine de la cholestérine et la valeur de la théorie de Flint. *Soc de biol.*, 26 octobre 1912.

Recherches sur l'origine de la cholestérine biliaire (avec MM. Chauffard et Grigaut). 10 mai 1913.

Recherches expérimentales sur la cholestérinémie après ligature du cholédoque (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 24 mai 1915.

Nouvelles recherches sur la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans les différents états pathologiques (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc, de biol.*, 28 mars 1914.

Un cas de xanthome juvénile, étude clinique et bio-chimique (avec M. Coyon). *Ann. de méd.*, t. II, n° 2, août 1914.

La teneur en cholestérine des surrénales aux différents stades de la vie fœtale (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Soc. de biol.*, 26 janvier 1918.

Les dépôts locaux de cholestérine. Rapports entre la cho-

lestérine circulante et la cholestérine fixée (avec MM. Chauffart et Grigaut). *Ann. de méd.*, tome VIII, n° 2, 1920.

La cholestérine à l'état normal et pathologique (avec MM. Chauffard et Grigaut). *Ann. de méd.*, tome VIII, n° 2, 1920.

Xanthome plan généralisé (avec M. Queyrat). *Soc. de dermatologie*, 24 juin 1920.

Sur un cas de xanthome plan. Présentation de coupes (avec M. Queyrat). *Soc. de dermatologie*, 23 juin 1921.

Capsules surrénales et cholestérine. *Rev. française d'endocrinologie*, t. I, n° 3, juillet 1923.

Une synthèse de ces travaux a été présentée en collaboration avec MM. Chauffard et Grigaut dans un rapport sur *Les lipoïdes en pathologie, lipoïdes circulants, lipoïdes fixes*, présenté au XIVe Congrès français de Médecine à Bruelles, 14-22 mai 1920.

Il y a quinze ans nous n'avions sur le rôle de la cholestérine en pathologie que des notions très sommaires. Les lipoïdes étaient très étudiés, surtout à l'étranger, mais les auteurs dirigeaient leurs investigations surtout dans le sens anatomo-pathologique, cherchant à différencier dans les organes sains ou lésés par des inflammations ou des tumeurs, les diverses graisses et lipoïdes, au moyen de colorations électives et du microscope polarisant. Ces études nécessaires ne présentaient cependant qu'un intérêt relatif au point de vue clinique. C'est l'étude du xanthelasma et du xanthome, dépôt local de cholestérine qui nous fit pressentir l'importance probable des modifications de la teneur du sang en cholestérine. Il fallait pour ces recherches une méthode pratique de dosage de la cholestérine dans le sang et les tissus. La méthode que notre ami Grigaut a proposée répond parfaitement aux besoins de la clinique, puisqu'elle est à la fois extrêmement sensible et très pratique, ne demandant que deux centimètres cubes de sérum. Sous la direction de notre maître, M. le Pr Chauffard, dans son service de Cochin, puis à la clinique de Saint-Antoine, nous avons pu alors, avec Grigaut, étudier la cholestérinémie dans une série d'états pathologiques et recherchant ses origines, élaborer l'histoire de ce qu'on peut appeler le cycle de la cholestérine dans l'organisme.

Depuis quinze ans de nombreux travaux de contrôle ont été effectués et il existe une très abondante littérature sur ce sujet en France et à l'étranger. Certaines de ces recherches ont permis d'ajouter à l'histoire de la cholestérine quelques éléments nouveaux. Des interprétations différentes ont pu être émises à propos de certains points particuliers mais dans l'ensemble nous pouvons dire que les faits objectifs que nous avons publiés subsistent dans leur intégralité.

VARIATIONS DE LA CHOLESTÉRINÉMIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Le taux de la cholestérine du sang, dosée avec la technique définitive de Grigaut est de 1gr,60 à 1gr,70 dans les conditions normales d'alimentation. Ce taux est le même dans le sérum et le plasma, la cholestérine y existe à l'état d'éthers. Dans les hématies, elle est libre, son taux est à peu près analogue mais en reste indépendant et varie peu.

Dans le sérum il existe au contraire des variations au-dessus et au-dessous du taux physiologique et nous avons avec MM. Chauffard et Grigaut créé pour elles les termes d'*hyper* et d'*hypocholestérinémie*.

AFFECTIONS HÉPATIQUES ET RÉNALES

Au cours des cirrhoses du foie le taux ne varie pas, sauf parfois abaissement léger à la période de cachexie. Par contre il est augmenté dans les *ictères par rétention* oscillant en général entre 3 et 4 grammes, mais il peut atteindre des chiffres extrêmement élevés pouvant aller jusqu'à 15 grammes par litre.

D'une manière générale il existe un certain rapport entre le taux de la cholestérinémie et l'intensité de la rétention des autres éléments de la bile. Ce parallélisme toutefois n'est nullement forcé et nombreux sont les cas où on observe une dissociation plus ou moins forte entre les différents éléments de la rétention biliaire.

Au contraire dans les *ictères hémolytiques*, la cholestérinémie

est normale. Ce fait montre que l'opposition entre les ictères hémolytiques et les ictères d'autre nature se poursuit même sur le terrain de la cholestérinémie.

Dans la *lithiase biliaire*, même en dehors des périodes ictériques, l'hypercholestérinémie existe, entre 2 et 3 grammes, souvent entre 3 et 5 grammes. Cette notion peut apporter un appoint au diagnostic dans les cas douteux, elle a permis à M. Chauffard d'en tirer des déductions très importantes au point de vue de la pathogénie de la lithiase biliaire. La cholestérinémie des lithiasiques subit d'ailleurs des variations importantes dans les différentes phases de la maladie ; un taux normal peut s'observer chez eux en dehors des poussées évolutives.

L'ensemble de ces recherches a été contrôlé et confirmé par Mauriac, Defaye, Widal Weill et Laudat, Klinkert, Hugo Pribham, Bacmeister et Havers, Bauer et Skutczky, Biscons et Rouzaud, etc.

Chez les sujets porteurs de *xanthelasma* ou de *xanthome*, l'hypercholestérinémie est la règle, et va de 2 grammes à 5 et 6 grammes. Toutes les publications ultérieures ont confirmé ce fait.

Les fortes élévations se constatent surtout dans les cas de xanthome généralisé, mais chez les malades atteints de xanthelasma on peut, bien que plus rarement, noter aussi des chiffres dépassant 3 grammes. D'ailleurs le taux de la cholestérinémie dépend en partie du moment où se fait le dosage. Il semble qu'il y ait chez ces malades de véritables poussées d'hypercholestérinémie. Il n'y a, du reste, aucune relation entre l'hypercholestérinémie et la cholémie ou plutôt la bilirubinémie, ces deux états sériques peuvent exister parallèlement ou être dissociés. Chez certains de nos xanthomateux très hypercholestérinémiques il n'y avait pas de bilirubinémie exagérée.

Dans les *cardiopathies chroniques* la cholestérinémie est normale ; au contraire l'hypercholestérinémie est fréquente dans les *néphrites chroniques*, où elle peut atteindre les chiffres de 8 à 15 grammes. Nous avons vu qu'il y a un rapport entre les taux de cholestérine et d'urée du sang : quand la rétention azotée s'élève, la cholestérinémie diminue et vice versa, comme s'il y avait un processus de défense à l'égard des poisons urémiques. Dans certains cas, la cholestérinémie peut s'élever au-dessus de la normale chez les asystoliques mais c'est qu'alors le rein est atteint et ces

malades sont devenus des cardio-rénaux : le dosage de la cholestérine dans ces cas peut présenter un intérêt au point de vue diagnostic et pronostic. A cette hypercholestérinémie des brightiques s'associe constamment la *surcharge cholestérinique des surrénales* comme nous le verrons plus loin. Tous ces faits nouveaux ont été contrôlés et confirmés par Mauriac, Defaye, Widal Weill et Laudat, etc. Les recherches de MM. Widal Weill et Laudat ont d'ailleurs montré que l'hypercholestérinémie des brightiques n'était qu'un des éléments de leur état d'hyperlipoïdémie globale.

INFECTIONS AIGUES

Nos recherches ont porté sur la fièvre typhoïde, la pneumonie, l'endocardite maligne, la scarlatine, la rougeole, l'érysipèle, etc. Depuis lors différents auteurs et nous-mêmes avons fait des dosages chez des malades atteints des infections les plus diverses.

Du relevé de nos observations on peut conclure que *pendant les périodes fébriles des infections aiguës, l'hypocholestérinémie est la règle,* et qu'il semble exister un certain rapport proportionnel entre l'intensité du choc infectieux aigu et l'abaissement du taux cholestérinémique.

Dans les affections bénignes ou d'intensité moyenne, la cholestérine descend à 1 gramme environ et remonte à 1gr,50 après la guérison. Dans les affections plus sévères, telles que la pneumonie, il existe une hypocholestérinémie pouvant tomber à 50 centigrammes ; en outre, on voit assez souvent se produire après la défervescence une modification inverse de la courbe avec réaction hypercholestérinémique secondaire à 2 grammes ou plus, et retour rapide à la normale.

Dans les affections graves et prolongées du type de la fièvre typhoïde, le taux de la cholestérine est faible durant les premier et deuxième septénaires ; il monte ensuite progressivement et peut atteindre jusqu'à 3 grammes, le chiffre maximum s'échelonnant entre le 27e et le 56e jour, puis la courbe s'abaisse ensuite assez rapidement pour revenir à la normale dans un délai de trois semaines environ. Dans les cas compliqués de rechute ou de perforation, la cholestérinémie subit une baisse brusque.

Ces règles ne vont pas sans quelques exceptions, mais les sché-

mas que nous indiquons correspondent à la majorité des cas observés. Dans les infections à marche lente et terminées par la mort, le taux de cholestérine reste toujours au-dessous de la normale, et les réactions qu'ébauche l'organisme sont toujours légères ou nulles.

On peut remarquer que ces variations de la cholestérinémie ne dépendent nullement de la spécificité de l'agent infectieux, mais uniquement de l'intensité et de la durée de l'infection.

A cet égard, par la fréquence, l'intensité, la durée de sa réaction hypercholestérinémique, la fièvre typhoïde ne peut se comparer à aucune des autres infections, et l'on comprend le rôle très spécial qui lui revient dans la pathogénie de la cholélithiase.

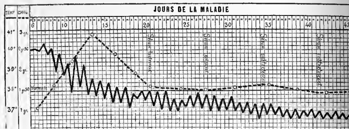


Fig. 1. — Évolution de la cholestérinémie au cours d'une fièvre typhoïde.

D'une manière générale, on peut donc dire que la courbe cholestérinémique dans l'infection est, jusqu'à un certain point, proportionnée à la courbe thermique dont elle suit l'évolution ; mais *les deux courbes se dessinent en sens inverse et s'entrecroisent au moment de la défervescence.* On peut remarquer aussi que la période d'hypercholestérinémie accompagne les progrès de l'immunisation active. La concordance à peu près constante de ces divers éléments n'est pas une hypothèse ; elle est un fait, dans l'explication duquel le pouvoir antitoxique et antihémolytique de la cholestérine doit intervenir grandement. La cholestérinémie suit, pendant l'infection, une évolution en rapport avec celle des autres processus réactionnels. L'hypocholestérinémie de la période d'état

coïncide avec l'époque de moindre résistance de l'individu. C'est le moment où l'organisme cède devant l'intensité des phénomènes toxi-infectieux; c'est la période anergique ou de moindre réaction décrite dans la rougeole, par Von Pirquet; c'est le moment où le sérum des typhiques se montre *favorisant* dans les expériences de P. Courmont et Dufourt.

Au contraire, au début de la convalescence, au moment où l'organisme se libère de l'infection, l'hypercholestérinémie apparaît. C'est la période où le sérum des typhiques devient *vaccinant* (Courmont et Dufourt) et où se développent les grands processus de l'immunisation.

Les recherches de Rouzaud et Cabanis sur la vaccination antityphoïdique de Vincent sont venus encore confirmer cette manière de voir. Ces auteurs ont relevé, après chaque injection de vaccin antityphique, une réaction cholestérinémique rappelant en petit celle que nous avons décrite au cours de la fièvre typhoïde. « *Chaque injection est immédiatement suivie d'une chute en général proportionnelle à l'intensité de la réaction thermique et clinique, et suivie assez brusquement d'une nscension d'autnnt plus élevée que la chute n été plus profonde.* » Mais ce qu'il est curieux de constater, c'est que cette réaction hypercholestérinémique est *étroitement en rapport avec les progrès de l'immunisation*. Très marquée pour les deux premières injections, elle est plus faible pour la troisième et nulle pour la dernière, l'organisme alors immunisé ne réagissant plns à l'incitation toxique. La courhe cholestérinémique regagne ses limites normales primitives et de nouvelles injections sont incapables de troubler son équilibre.

Ces faits mettent encore nettement en évidence le rôle antitoxique de la cholestérine. Est-ce à dire que c'est directement à l'augmentation de la cholestérine que le sérum de ces individus doive son immunité? Certes non, car la durée de l'hypercholestérinémie comparée à la durée de l'immunité est éphémère. Mais ce que l'on peut dire, c'est que cette hypercholestérinémie accompagne les grands processus de l'immunisation et préside ainsi d'une manière qu'il reste à déterminer à l'édification des anticorps.

Cet ensemble de faits nouveaux ont été confirmés par Étienne à Nancy pour les paratyphoïdes, par Mauriac et Defaye à Bordeaux; par Hugo Pribham et Bacmeister en Allemagne, par Klinkert en Hollande, de Langen à Batavia, Henes aux États-Unis, Julien Bauer

et Karl Skutsky en Autriche, par Maranon et P. Varillas en Espagne chez des varioleux.

GESTATION

Par des dosages chimiques poursuivis en série, nous avons établi que pendant toute la durée de la grossesse et de l'état puerpéral, il existe un état marqué d'hypercholestérinémie. Neuman et Hermann, à Vienne, en ne s'appuyant que sur des réactions colorées étaient arrivés à des conclusions analogues.

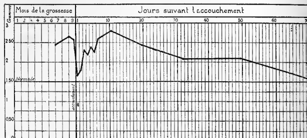


Fig. 2. — Évolution de la cholestérinémie pendant la grossesse et après l'accouchement

Au cours des sept premiers mois de la gestation, 58 pour 100 des femmes enceintes ont un taux cholestérinémique supérieur à 2 grammes.

Pendant les deux derniers mois, l'hypercholestérinémie est presque constante. Sur 32 femmes examinées, deux fois seulement la cholestérine fut inférieure à 2 grammes. Comprise dans les autres cas entre 2 grammes et 3gr,40, elle répondait à un taux moyen de 2gr,50.

Après l'expulsion du fœtus et dans les six jours qui suivent, la courbe de la cholestérinémie oscille plus ou moins, pour reprendre son niveau primitif vers le 11e jour et persister en diminuant néanmoins jusque vers la fin du deuxième mois.

Ces faits ont été confirmés par de nombreux auteurs (Klinkert en Hollande, Mauriac et Strymbau à Bordeaux).

Les dosages comparatifs de l'*artère* et des *veines ombilicales* chez des nouveau-nés immédiatement après l'accouchement nous ont montré que le sang de la veine ombilicale qui va du placenta au fœtus est plus riche en cholestérine que le sang des artères ombilicales qui va du fœtus au placenta.

Pendant la traversée de l'organisme fœtal le sang abandonne donc une partie de sa cholestérine. Ce fait s'oppose à ce qui se passe pour l'urée, produit de déchet, dont le taux est plus riche dans le sang qui provient du fœtus. Un second fait intéressant est le moindre taux de cholestérine dans le sang de la veine ombilicale que dans le sang maternel (0gr,55 à 0gr,85 suivant les cas). Le placenta joue donc à l'égard de la cholestérine un rôle d'arrêt; comme pour beaucoup d'autres produits il se comporte en organe d'élaboration, en véritable glande temporaire destinée à subvenir aux besoins du développement fœtal.

Le *liquide amniotique* ne contient que des quantités très faibles de cholestérine : 0,08 pour 1 000; le taux ne s'élève que si le liquide est agité de façon à mettre en suspension des éléments de desquamation totale. Il se comporte ainsi comme un transsudat dialytique analogue à ce que nous avons constaté pour la sérosité des œdèmes.

LE CYCLE DE LA CHOLESTÉRINE DANS L'ORGANISME

En dehors de l'alimentation qui a une influence des plus nettes, la cholestérine dépend de multiples facteurs, parmi lesquels nous avons mis en évidence les glandes endocrines et le foie.

Parmi les glandes à sécrétion interne, ce sont surtout les capsules surrénales et les corps jaunes qui paraissent jouer le rôle le plus important.

Déjà les travaux anciens de Léon Bernard et Bigart chez les femmes enceintes, et de Darré chez les urémiques avaient montré la richesse de leurs capsules surrénales en lipoïdes.

Une série de recherches effectuées chez le fœtus et chez l'adulte nous ont conduit à admettre que les capsules constituent les foyers formateurs de cholestérine les plus importants de l'organisme.

Chez le fœtus, nous avons constaté, en nous basant sur des dosages, que les capsules surrénales se comportent tout autrement que le foie ou le rein au point de vue de la teneur en substance lipoïdique.

Tandis que le foie et le rein donnent un chiffre de cholestérine à peu près constant durant toute la vie fœtale, la teneur cholestérinique des capsules surrénales suit une courbe rapidement ascendante jusqu'à la naissance.

Ainsi donc, pour les organes comme le rein et le foie, la cellule aussitôt constituée a acquis son taux maximum de cholestérine, voisin de 2gr,50, et qui est spécifique de ces organes chez le fœtus comme chez l'adulte. Il semble donc bien qu'il s'agisse là de lipoïde de constitution fixe et invariable.

Au contraire pour la surrénale, nous la voyons garder un taux sensiblement constant, voisin de 2gr,50 pendant la première partie de la vie intra-utérine. Mais à partir du 6e mois tout change; le taux de la cholestérine augmente progressivement à 8 grammes à 7 mois, à 14 grammes, pour atteindre quelque temps après la naissance des chiffres de 36 grammes, voisins du taux qu'elle gardera désormais; en même temps apparaissent les signes histologiques du fonctionnement glandulaire.

Il y a donc deux stades distincts dans l'évolution de la glande : un premier caractérisé par la constance du taux cholestérinique qui semble ne correspondre qu'aux lipoïdes de constitution tissulaire, un second caractérisé par l'augmentation croissante du lipoïde qui paraît être en rapport avec une activité propre de la glande.

Dans la première phase, c'est l'organisme maternel qui seul subvient aux besoins du fœtus, dans la seconde phase les capsules surrénales présentent une sécrétion cholestérinique endogène de plus en plus importante et qui va devenir permanente.

Une autre série de faits nous ont montré ce rôle important des glandes surrénales : c'est l'étude comparative du taux de cholestérine à l'état normal et dans les différents états pathologiques.

Grâce à l'obligeance de M. le Pr Balthazard, nous avons eu à notre disposition des capsules surrénales d'accidentés morts brusquement : la teneur fut trouvée de 56gr,25 pour 1 000 chez une femme, de 42gr,45 pour 1 000 chez un homme et de 54gr,30 pour 1 000 chez une jeune fille de 18 ans. Ces chiffres semblent représenter la teneur normale de cholestérine du parenchyme surrénale qui nous apparaît comme l'organe le plus riche de l'orga-

nisme en cholestérine, les chiffres fournis par les autres tissus étant bien inférieurs, même dans le tissu nerveux, 25 pour 1 000. Ces taux ne sont obtenus que dans les cas de mort brusque.

Les surrénales des individus autopsiés dans les hôpitaux ne présentent qu'une teneur moyenne plus faible oscillant autour de 20 grammes pour 1 000 de substance fraîche. Il est probable que cette divergence s'explique par un certain épuisement des lipoïdes de la corticale surrénale pendant la période agonique.

Les dosages chimiques de cholestérine dans les capsules surrénales nous ont montré que la teneur du parenchyme, très basse dans les états infectieux où le taux moyen est de 2 à 6 grammes, est très élevé chez les hypertendus où il atteint 82 grammes et 91^{gr},1.

On voit sur le tableau ci-joint que tous les cas où le taux de cholestérine est abaissé correspondent à ceux où se rencontre l'hypocholestérinémie ; les chiffres moyens correspondent aux hépatiques ou ictériques, chez lesquels l'hypercholestérinémie existe par l'intermédiaire du foie, et les gros chiffres répondent aux néphritiques chroniques, urémiques, hypertendus, c'est-à-dire à des sujets hypercholestérinémiques et porteurs de surrénales hypertrophiées, souvent adénomateuses.

D'autres glandes à sécrétion interne, le thymus, le corps thyroïde, l'hypophyse doivent intervenir, mais sur un plan bien plus effacé.

Les corps jaunes par contre nous ont paru jouer un rôle plus important. Nous en avons fait l'étude histologique et chimique. Nos examens des corps jaunes de truie, de vache et de brebis par la méthode du microscope polarisant, par le bleu de Nil et le Soudan III ont montré leur richesse en gouttelettes lipoïdiques, particulièrement en éthers de cholestérine et aussi en complexes polylipoïdiques, plus ou moins instables, qui correspondent à des produits de sécrétion en voie d'élaboration et pour ainsi dire à l'état naissant.

Les dosages chimiques nous ont donné les chiffres de 1^{gr},99 au stade initial hémorragique, de 3^{gr},84 au stade de maternité et de 6 à 18 grammes au stade de régression. A ce stade la cholestérine paraît se concentrer pour en sortir ensuite par voie de sécrétion interne au moment où la glande s'atrophie pour ne laisser enfin qu'un petit noyau scléreux.

Notre interprétation de ces faits est que le corps jaune est

une glande temporaire, un organe de renfort dont a besoin l'organisme féminin pendant les phases de la génitalité, alors que les glandes surrénales constituent un foyer permanent de cholestérinigénèse.

TENEUR

EN

CHOLESTÉRINE TOTALE

DES CAPSULES SURRÉNALES

DANS

DIFFÉRENTS ÉTATS PATHOLOGIQUES

Fig. 3.

Le rôle du foie à l'égard des lipoïdes et spécialement de la cholestérine est certainement très important. Nombre d'états hépa-

tiques s'accompagnent, nous l'avons vu précédemment, de modifications considérables de la cholestérinémie. Néanmoins la question est encore mal connue et très controversée. Nos travaux ont permis de mettre en évidence ces faits que tout ictère par rétention s'accompagne d'hypercholestérinémie, et d'autre part que celle-ci est très fréquente chez les lithiasiques, même en dehors des phases ictériques.

Nous avons montré que dans la bile hépatique on trouve des gouttelettes de cholestérine en grande abondance, ce qui prouve qu'elle est formée en amont de la vésicule.

De plus, chez le chien normal, on voit des granulations graisseuses et cholestériniques dans les parois des canaux biliaires en proportion d'autant plus forte qu'on se rapproche de la cellule hépatique. Il nous a paru que ces granulations relèvent non d'une résorption intracanaliculaire, mais d'une sécrétion locale. En effet, chez le chien en rétention biliaire, après ligature du cholédoque, pas de granulations lipoïdiques dans les cellules; mais si la ligature cède et si un cholépéritoine s'établit, ces granulations deviennent très nombreuses. Ces faits montrent qu'il s'agit là d'une sécrétion de graisses et de cholestérine qui trouve son maximum d'élection dans les radicules les plus élevés de l'arbre biliaire.

Ainsi donc le foie intervient d'abord pour faire passer la cholestérine du sang à la bile. Mais son rôle est certainement plus complexe, et il est probable, comme l'ont soutenu Klinkert et Grigaut, que la cellule hépatique intervient pour transformer une partie de la cholestérine en acide cholalique.

A l'hypercholestérinémie active par hypergénèse s'oppose ainsi l'hypercholestérinémie passive, par rétention, et peut-être par absence de transformation en acides biliaires.

RAPPORTS DE L'HYPERCHOLESTÉRINÉMIE AVEC LES DÉPÔTS LOCAUX DE CHOLESTÉRINE

Nos premières recherches ont eu pour but l'étude du xanthelasma et du xanthome, qui nous apparut comme un dépôt local de cholestérine.

Le xanthome n'est pas une tumeur au sens nusographique du mot, c'est-à-dire une néoplasie ; il n'est qu'un simple infiltrat

cutané avec une réaction macrophagique puis sclérogène plus ou moins intense du stroma conjonctif.

L'étude d'un cas très rare de xanthome plan nous a permis de constater le stade initial de la lésion, l'infiltration intercellulaire de graisses et d'éthers de cholestérine; dans un stade ultérieur les lipoïdes déterminent une réaction giganto-cellulaire du tissu conjonctif.

Le xanthome est en somme un tophus cholestérinique de la peau. L'hypercholestérinémie relie des faits qui semblent d'abord très disparates : le xanthelasma, le xanthome des hépatiques, le xanthome diabétique, le xanthome juvénile.

Trois lésions oculaires ont été l'objet de nos recherches : le gérontoxon, le synchysis étincelant, les rétinites à plaques blanches.

Avec Pierre Marie j'ai démontré que le gérontoxon, ou arc sénile de la cornée est formé par un infiltrat cholestérinique siégeant près du limbe de la cornée. On le trouve surtout chez les sujets atteints d'artériosclérose, et d'athérome aortique, états qui s'accompagnent souvent d'hypercholestérinémie.

Avec MM. Chauffard et de Fontréaulx, j'ai constaté sur des rétines d'un brightique mort d'azotémie avec hypercholestérinémie que les plaques blanches étaient infiltrées d'éthers de la cholestérine. En examinant ces rétines à plat, par transparence, j'ai pu mettre en évidence leurs réactions caractéristiques.

MM. Achard et Feuillée ont même ultérieurement constaté dans ces lésions la présence de cristaux de cholestérine.

En se basant sur ces constatations et sur la constance de l'hypercholestérinémie dans les néphrites graves, M. Chauffard a pu soutenir que le trait d'union pathogénique des plaques blanches des rétinites du mal de Bright, de la grossesse et de certains diabètes était leur condition commune : la lipoïdémie et surtout l'hypercholestérinémie.

Le synchysis étincelant est une curieuse affection caractérisée par la présence de paillettes de cholestérine en suspension dans le corps vitré.

Avec MM. Chauffard et Grigaut nous avons vu que chez quatre sujets porteurs de synchysis la cholestérinémie était augmentée variant de 2^{gr},04 à 3^{gr},20.

La pathogénie de la lithiase biliaire est très discutée. S'appuyant sur des preuves cliniques et thérapeutiques, et sur les éléments

nouveaux fournis par toutes ces recherches, notre maître M. le Pr Chauffard a soutenu dans une série d'articles une nouvelle théorie pathogénique de la lithiase biliaire, expliquant par l'hypercholestérinémie certains cas de lithiase aseptique.

Les causes de précipitation des calculs sont certainement multiples et des recherches nouvelles devront être effectuées pour les expliquer d'une façon complète. Mais, quelles que soient les théories que l'on adopte, on ne peut faire abstration des faits nouveaux que nous avons apportés : l'hypercholestérinémie des lithiasiques, même en dehors des phases ictériques, l'hypercholestérinémie des états producteurs de lithiase biliaire : gestation, fièvre typhoïde.

Le lien qui relie l'hypercholestérinémie et l'hypercholestérinie vésiculaire n'est pas encore élucidé. Dans notre rapport fait avec MM. Chauffard et Grigaut au congrès de Bruxelles, nous avons publié un tableau contenant le relevé des dosages de toutes les biles prélevées aux autopsies de la clinique Saint-Antoine. Très analogue à celui de Pierce, il montre que dans les cirrhoses et les ictères par rétention la bile contient très peu de cholestérine. Le taux est plus élevé chez les néphritiques ; enfin les biles gravidiques sont exceptionnellement riches en cholestérine.

Sans doute il y a des faits disparates, mal interprétables, très complexes, car beaucoup d'éléments interviennent pour modifier la composition de la bile. Mais on ne peut nier l'importance de ces dosages. Les recherches ultérieures faites sur le vivant par le tubage duodénal comportent également nombre de causes d'erreur, et les auteurs ne sont d'accord ni sur la valeur de la méthode ni sur les résultats qu'ils ont obtenus. Ce sont là des faits encore à l'étude.

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

De nos recherches, il résulte que la cholestérine existe dans le liquide céphalo-rachidien *normal*, mais en proportions très faibles et variant entre 0gr,007 et 0gr,014 par litre. Ces chiffres restent sensiblement les mêmes au cours des différents états morbides, dans les maladies toxiques et infectieuses, et même dans les diverses affections s'accompagnant d'hypercholestérinémie. C'est ainsi, par exemple, que chez un urémique présentant 6gr,50 de cholesté-

rine dans le sérum sanguin, la teneur du liquide céphalo-rachidien est restée à 0^{gr},007. Ces faits rapprochent le liquide céphalo-rachidien du liquide d'œdème et du liquide amniotique. Comme eux, il est pauvre en substances colloïdes, tandis que, d'une manière générale, ses cristalloïdes figurent en proportions sensiblement égales à celles du sérum sanguin et peuvent même subir des variations analogues, comme le fait a été bien démontré pour l'urée. Il est à remarquer, toutefois, que la teneur en cholestérine du liquide céphalo-rachidien est encore plus faible que celle des transsudats dialytiques mentionnés plut haut et indique une perméabilité très restreinte des méninges, ce que les recherches cliniques avaient d'ailleurs déjà fait connaître.

Dans les liquides de malades atteints de différentes lésions organiques du système nerveux (paralysie générale, tabes, épilepsie), nous avons vu qu'elle est très rarement supérieure à 0^{gr},02 ou 0^{gr},03. C'est dire que ces élévations sont trop faibles pour qu'on puisse prétendre y attacher un intérêt clinique quelconque.

Nos recherches sur les lipoïdes et la cholestérine ont apporté des données nouvelles en pathologie interne, en physiologie, en pathologie générale. Elles ont suscité dans le monde un intérêt puissant et des travaux nombreux consacrés aux lipoïdes et en particulier à la cholestérine. Elles ont permis d'édifier des théories pathogéniques nouvelles et intéressantes concernant un certain nombre d'affections. Elles ont enfin une importance pratique universellement reconnue au point de vue thérapeutique et diététique. Nous croyons avoir fait œuvre utile en consacrant une grande partie de notre activité scientique à l'étude des lipoïdes.

LA RÉACTION DU BENJOIN COLLOÏDAL

Réaotion de préoipitation du benjoin colloïdal aveo les liquides cépbalo-rachidiens pathologiques (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 17 juillet 1920.

La réaction du benjoin colloïdal dans la syphilis du névraxe (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 31 juillet 1920.

La réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec les liquides céphalo-racbidiens des sypbilitiques nerveux (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. méd. des Hôp. Paris*, 5 nov. 1920.

Étude comparative de la la réaotion du benjoin colloïdal et de réaction de la gomme mastio d'Emanuel (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 6 nov. 1920.

Les courbes de la réaction du benjoin colloïdal avec les liquides céphalo-rachidiens des sypbilitiques (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 4 déc. 1920.

La réaction du benjoin colloïdal dans le zona (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 4 déc. 1920.

La réaction du benjoin colloïdal dans la méningite tuberculeuse (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 15 janvier 1921.

La réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec les liquides cépbalo-racbidiens des syphilitiques nerveux (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *La Médecine*, fév. 1921.

Considérations sur la réaction du benjoin colloïdal comparée aveo la réaction de l'or colloïdal dans les affections

non syphilitiques du névraxe (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. Méd. des Hôp.*, 11 mars 1921.

Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. Les quatre réactions. *Journal des Praticiens,* 19 mars 1921.

Étude physico-chimique de la réaction du benjoin colloïdal (en collaboration avec MM. Guillain et Machebœuf). *Soc. de Biol.,* 30 avril 1921.

Étude de la réaction du benjoin colloïdal et de la réaction de Bordet Wassermann pratiquées sur des liquides céphalo-rachidiens xanto-chromiques (en collaboration avec M. Guillain). *Soc. de Biol.*, 28 mai 1921.

Technique simplifiée de la réaction du benjoin colloïdal pour le diagnostic de la syphilis du névraxe (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 4 juin 1921.

La réaction du benjoin colloïdal. Sa technique. Sa valeur séméiologique (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Presse médicale,* 28 sept. 1921.

Sur la technique de la réaction du benjoin colloïdal (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.,* 29 oct. 1921.

La réaction du benjoin colloïdal dans la spirochétose ictéro-hémorragique (en collaboration avec M. Dauptain). *Soc. de Biol.,* 27 oct. 1923.

La réaction du benjoin colloïdal dans les cas de tumeurs cérébrales (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 7 nov. 1925.

Étude sur la réaction de Lange modifiée (technique de Picard et Haguenau) pour le diagnostic de la paralysie générale (en collaboration avec MM. Guillain et Léchelle). *Soc. de Biol.*, 6 février 1926.

Ces travaux ont été exposés dans leur ensemble dans un livre publié avec MM. Guillain et Léchelle en 1922, **La Réaction du Benjoin colloïdal** et dans mon **Rapport au 1er congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue frannçaise,** en 1922.

Une étude critique de la réaction et de ses résultats dans laquelle j'expose son mécanisme d'après des recherches nouvelles a été le sujet du mémoire que j'ai déposé pour l'examen d'aptitude à la fonction d'agrégé (1926).

Au cours d'une série de recherches faites après la guerre sur les réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien avec M. P. Léchelle, sous la direction de notre maître M. le Pr Gr. Guillain, nous avons constaté l'insuffisance ou l'irrégularité des techniques proposées : réaction de la gomme mastic d'Emanuel, réaction du bleu de Berlin de Kirchberg, réaction de l'or colloïdal de Lange.

A la suite de ces travaux, nous avons proposé en 1920 une réaction nouvelle, la réaction du benjoin colloïdal, réaction simple et sensible, susceptible de rendre de réels services aux neurologistes.

Dans le volume publié en 1922 sur la réaction du benjoin colloïdal et les réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien, nous avons fait l'étude des diverses réactions du bleu de Berlin, de la gomme mastic, de l'or colloïdal et montré les causes d'erreur qu'elles entraînent.

Puis nous avons décrit la réaction du benjoin colloïdal en exposant l'ensemble de nos travaux et de ceux poursuivis par les biogistes avec notre méthode.

Dans le mémoire que nous avons déposé pour l'examen d'aptitude à la fonction d'agrégé (1926), nous avons apporté des éléments nouveaux que nous avons rassemblés au cours des quatre années qui ont suivi la publication de ce livre. — Ce mémoire comprend en outre un exposé du mécanisme de la réaction d'après des recherches poursuivies depuis plusieurs années.

Technique de la réaction complète. — Le matériel nécessaire à la réaction se compose de 16 tubes à hémolyse de 6 centimètres de hauteur sur 1 centimètre de diamètre, de pipettes et de ballons ; cette verrerie doit être d'une propreté absolue, lavée d'abord dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 2 pour 100, puis à deux reprises à l'eau distillée.

On fait usage de deux solutions : 1° une solution saline, solution de chlorure de sodium chimiquement pur dans l'eau bidistillée à 10 centigrammes pour 1 000 centimètres cubes ; 2° une solution contenant en suspension de la résine de benjoin. Cette deuxième solution se prépare avec la technique suivante : on fait dissoudre

1 gramme de résine de benjoin dans 10 centimètres cubes d'alcool absolu; on laisse cette dissolution s'effectuer durant 48 heures; on décante et on n'utilise que le liquide limpide ainsi obtenu; on prélève 0^{cm^3},3 de cette solution que l'on verse lentement dans 20 centimètres cubes d'eau bidistillée chauffée à 35° centigrades, de façon à obtenir une suspension très homogène. Ce milieu doit être fraîchement préparé, toute suspension datant de quelques jours doit être rejetée. Nous insistons sur la nécessité de faire usage, dans ces manipulations, d'eau récemment distillée, car on s'expose, sans cette précaution, à des causes d'erreur certaines.

La réaction s'effectue de la façon suivante. Dans une série de tubes à hémolyse on verse :

Dans le 1er tube : 0^{cm^3},25 de la solution de NaCl à 0^{gr},1 pour 1 000
— 2e — : 0^{cm^3},50 — — —
— 3e — : 1^{cm^3},50 — — —

puis, dans chacun des autres tubes, 1 centimètre cube de cette même solution saline.

On ajoute ensuite, en brassant soigneusement le mélange :

Dans le 1er tube : 0^{cm^3},75 du liquide céphalo-rachidien à étudier.
— 2e — : 0^{cm^3},50 — — —
— 3e — : 0^{cm^3},50 — — —

puis on prélève de ce troisième tube (contenant 1^{cm^3},50 de la solution de chlorure de sodium et 0^{cm^3},50 de liquide céphalo-rachidien) 1 centimètre cube de la dilution qu'il renferme; on reporte ce centimètre cube dans le quatrième tube; on brasse le mélange avec la pipette en aspirant plusieurs fois le liquide, et on prend de ce tube 1 centimètre cube qu'on reporte dans le cinquième tube; on opère ainsi jusqu'au tube 15; on rejette le centimètre cube prélevé dans ce tube sans le reporter dans le tube 16 qui servira de témoin. Dans le premier tube la dilution du liquide céphalo-rachidien est de 3/4, dans le deuxième de 1/2, puis, dans les tubes suivants, on a des dilutions qui varient progressivement, suivant une progression géométrique, à partir du tube 2, progression de raison 1/2, donnant des dilutions successives du liquide céphalo-rachidien de 1/4, 1/8, 1/16 jusqu'à 1/16384 pour le tube 15. On verse enfin, dans chacun des seize tubes, 1 centimètre cube du liquide contenant le benjoin en suspension; on laisse ensuite la réaction s'effectuer à la température du laboratoire.

La lecture de la réaction peut être faite après 6 à 12 heures. Dans les tubes positifs la précipitation du benjoin est absolue, le



Fig. 4. — Reproduction photographique de la réaction du benjoin colloïdal avec un liquide céphalo-rachidien normal. Cette réaction peut s'écrire : 000000220000000.

liquide complètement clarifié ayant l'aspect eau de roche, la résine est complètement sédimentée au fond du tube. Dans les tubes



Fig. 5. — Reproduction photographique de la réaction du benjoin colloïdal à type positif avec un liquide céphalo-rachidien d'un paralytique général. Cette réaction peut s'écrire : 222222222000000.

négatifs l'aspect trouble subsiste sans aucun précipité, ces tubes sont semblables au tube témoin. Entre ces deux variétés existe parfois une réaction, que nous appelons subpositive, le tube con-

serve un aspect trouble, mais présente un culot plus ou moins abondant.

Un liquide céphalo-rachidien normal donne souvent une réaction de précipitation dans les tubes 6, 7, 8, mais n'en donne jamais dans les cinq premiers tubes, qui constituent ce que nous avons appelé la « zone syphilitique de la réaction ».



Fig. 6. — Reproduction photographique de la réaction du benjoin colloïdal à type subpositif avec un liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint de syphilis du névraxe. Cette réaction peut s'écrire : 1122122222000000.

Dans la syphilis nous appelons *réaction positive* la réaction avec précipitation totale dans les cinq premiers tubes, *réaction subpositive* la réaction avec précipitation partielle dans quelques-uns de ces cinq premiers tubes, complète ou non dans un ou deux tubes, *réaction négative* la réaction avec absence absolue de précipitation dans ces cinq premiers tubes.

La figure 4 est la reproduction photographique d'une réaction du benjoin colloïdal avec un liquide céphalo-rachidien normal, la figure 5 la reproduction photographique d'une réaction positive chez un paralytique général, la figure 6 la reproduction photographique d'une réaction subpositive chez un malade atteint de syphilis du névraxe.

Nous reproduisons ci-après trois graphiques représentant des réactions avec un liquide normal, un liquide de P. G. P. (réaction très positive) et un liquide de tabes (réaction moyennement positive). Le chiffre 0 indique l'absence de floculation. Le chiffre 1 indique une floculation partielle, le chiffre 2 une floculation totale.

Technique simplifiée de la réaction du benjoin colloïdal pour le diagnostic de la syphilis du névraxe. — La technique précédente doit être employée pour les études méthodiques du liquide céphalo-rachidien, lorsqu'on désire avoir des précisions sur les limites et



Fig. 7. — Courbe de la réaction du benjoin colloïdal avec un liquide céphalo-rachidien normal.

les phases de la réaction chez les syphilitiques, lorsque l'on veut aussi rechercher les zones spéciales de précipitation du benjoin dans des cas de méningite. Cette technique, qui comporte 16 tubes

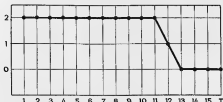


Fig. 8. — Courbe de la réaction du benjoin colloïdal avec le liquide céphalo-rachidien d'une malade (Dum...) atteinte de paralysie générale. Albumine (0gr,56); lymphocytose (45 cellules par millimètre cube); réaction de Wassermann positive.

avec des dilutions du liquide céphalo-rachidien variant de 1/4 à 1/16384, est la technique la meilleure pour les recherches complètes.

Nous avons proposé, en 1921, une technique simplifiée pour le diagnostic rapide de la syphilis du névraxe. Cette technique ne comprend que 4 tubes et un tube témoin; nous avons supprimé le

tube 1 de notre technique originale, tube contenant $0^{cm^3},75$ de liquide céphalo-rachidien, et nous avons remplacé dans cette réaction simplifiée la solution de chlorure de sodium à $0^{gr},10$ pour 1 000 par de l'eau bidistillée ; des expériences comparatives nous ont en effet montré que, dans ces premiers tubes de la réaction, la solution chlorurée n'est pas indispensable.

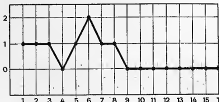


Fig. 9. — Courbe de la réaction du benjoin colloïdal avec le liquide céphalo-rachidien d'une malade (Sal...) atteinte d'un tabes ayant débuté 22 ans auparavant et n'évoluant plus. Albumine ($0^{gr},22$); lymphocytose (4 cellules par millimètre cube); réaction de Wassermann négative.

La réaction simplifiée s'effectue ainsi avec 5 tubes à hémolyse. On verse :

Dans le 1er tube	: $0^{cm^3},50$	d'eau bidistillée.
— 2e —	: $1^{cm^3},50$	—
— 3e —	: 1^{cm^3}	—
— 4e —	: 1^{cm^3}	—
— 5e —	: 1^{cm^3}	—

On ajoute ensuite, en brassant soigneusement le mélange : dans le premier tube, $0^{cm^3},50$ du liquide céphalo-rachidien à examiner ; dans le deuxième tube, $0^{cm^3},50$ de ce même liquide céphalo-rachidien ; puis on prélève de ce deuxième tube (contenant $1^{cm^3},50$ d'eau bidistillée et $0^{cm^3},50$ de liquide céphalo-rachidien) 1 centimètre cube de la dilution qu'il renferme, on reporte ce centimètre cube dans le troisième tube, on brasse le mélange avec la pipette en aspirant plusieurs fois le liquide, puis on prend de ce tube 1 centimètre cube que l'on reporte dans le quatrième tube ; on prélève de ce dernier tube 1 centimètre cube que l'on jette, sans le reporter dans le cinquième tube, lequel sert ainsi de témoin, puisqu'il ne renferme pas de liquide céphalo-rachidien.

On a ainsi 4 tubes contenant le liquide céphalo-rachidien dilué dans l'eau bidistillée suivant les proportions suivantes : 1er tube, dilution 1/2 ; 2e tube, dilution 1/4 ; 3e tube, dilution 1/8 ; 4e tube, dilution 1/16. Le tube 5, comme nous l'avons dit, sert de témoin.

On verse enfin dans chacun des cinq tubes 1 centimètre cube du liquide contenant en suspension la résine de benjoin ; on laisse ensuite la réaction s'effectuer à la température du laboratoire. La lecture de la réaction peut être faite 12 à 24 heures après qu'elle a été effectuée. Dans les cas de syphilis évolutive du névraxe, on constate la précipitation du benjoin dans les tubes 1, 2, 3, 4 ; le tube 5, qui sert de témoin, reste trouble.



Fig. 10. — Reproduction photographique d'une réaction du benjoin colloïdal simplifiée à type négatif (liquide céphalo-rachidien d'un cas de paraplégie non syphilitique).

Cette réaction très simplifiée ne nécessite que de l'eau bidistillée et une suspension de benjoin. Elle offre de plus cet avantage de supprimer le tube qui contenait $0^{cm^3},75$ de liquide céphalo-rachidien, ce qui permet d'effectuer la réaction dans des cas où l'on ne dispose que d'une très faible quantité de liquide céphalo-rachidien et où l'on veut cependant pratiquer d'autres recherches (dosage de l'albumine, dosage du glycose, réaction de Wassermann, etc.). Cette dernière technique simplifiée nous paraît la plus pratique et la plus recommandable pour le diagnostic rapide de la syphilis du névraxe.

Les figures 10 et 11 montrent deux reproductions photographiques

de la réaction du benjoin colloïdal simplifiée ; l'une de ces réactions est négative (liquide céphalo-rachidien d'un cas de paraplégie non syphilitique), l'autre est positive (liquide céphalo-rachidien d'un cas de syphilis cérébro-spinale diffuse).

Cette réaction est très facile à exécuter et donne des résultats réguliers pourvu qu'on se tienne à l'abri de causes d'erreurs grossières telles que : benjoins falsifiés ou contenant soit du sel marin soit des sels de potasse, défaut de propreté de matériel, défaut de distillation de l'eau, fautes de technique (utilisation de liquides céphalo-rachidiens xanthochromiques ou coagulant spontanément, mauvaises préparations de la supension colloïdale).

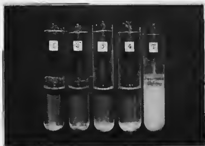


Fig. 11. — Reproduction photographique d'une réaction du benjoin colloïdal simplifiée à type positif(liquide céphalo-rachidien d'un cas de syphilis cérébro-spinale diffuse).

La réaction du benjoin colloïdal donne des résultats très utiles dans les différentes formes cliniques de la syphilis du névraxe.

Dans la *paralysie générale* la réaction du benjoin colloïdal est très positive ; on constate la précipitation totale dans les tubes 1 à 5, 6, 8, 9, 10 ; nous avons même vu, dans des cas d'ailleurs très rares, la précipitation se prolonger jusqu'aux tubes 12 et 13.

Dans le *tabes* la réaction du benjoin colloïdal peut se présenter sous différentes modalités, et ces modalités ont une valeur séméiologique importante pour juger de l'activité du processus infectieux évolutif.

Dans les tabes en évolution, progressifs, la réaction est parfois

aussi accentuée que dans la paralysie générale; dans certains autres cas, elle ne se constate que dans les tubes 1 à 3, 4, 5, 6.

Dans les tabes fixés la réaction prend le type subpositif dans les tubes 1 à 3, 4; dans les tabes très anciens ayant cessé d'évoluer la réaction peut être négative.

Au cours de la syphilis secondaire, on sait que l'on peut observer des réactions méningées décelables non par des signes cliniques nets (le mot méningite au point de vue clinique est impropre) mais par la ponction lombaire et l'étude systématique chimique et cytologique du liquide céphalo-rachidien; ces réactions méningées se traduisent par une lymphocytose souvent très légère et une hyperalbuminose peu accentuée; dans ces cas la réaction du ben-

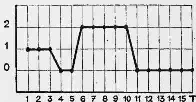


Fig. 12. — Courbe de la réaction du benjoin colloïdal à type subpositif dans la zone syphilitique. (Cas de réaction méningée de la période secondaire.)

join colloïdal reste négative et n'apparaît pas encore. Lorsque au contraire la réaction de Wassermann est fortement positive dans le liquide céphalo-rachidien avec lymphocytose et hyperalbuminose, nous avons constaté que la réaction du benjoin colloïdal prend le type subpositif ou le type positif.

On peut classer les malades atteints de syphilis secondaire en quatre groupes: 1° malades sans réaction méningée; 2° malades ayant une réaction méningée légère avec hyperalbuminose et lymphocytose faibles et avec réaction de Wassermann et réaction du benjoin colloïdal négatives; 3° malades avec hyperalbuminose et hypercytose plus accentuées mais avec réaction de Wassermann et réaction du benjoin colloïdal négatives; 4° malades avec hyperalbuminose et hypercytose accentuées et avec réaction de Wassermann positive, réaction du benjoin colloïdal positive ou subposi-

tive. Ce dernier groupe comprend les cas les moins nombreux mais certes les plus graves.

Toutes les maladies du système nerveux donnent des réactions du benjoin colloïdal négatives : myélites non syphilitiques, syringomyélie, sclérose latérale amyotrophique, compression de la moelle, polynévrites, comas toxi-infectieux, alcoolisme aigu, démence précoce, maladie de Parkinson.

Nous avons toujours trouvé la réaction du benjoin colloïdal absolument négative dans les cas d'encéphalite épidémique. Cette régularité des résultats négatifs est ici particulièrement importante, car l'on sait combien difficile parfois est le diagnostic de l'encéphalite épidémique avec certaines formes cliniques de la syphilis du névraxe et certaines formes cliniques de la méningite tuberculeuse. D'autre part plusieurs auteurs ont rapporté des observations d'encéphalite épidémique avec réaction de Wassermann positive dans le liquide céphalo-rachidien. Les résultats constamment négatifs de la réaction du benjoin colloïdal dans l'encéphalite épidémique nous paraissent avoir une très réelle valeur diagnostique, valeur dans ces faits très supérieure à celle de la réaction de Wassermann.

Dans la sclérose en plaques les réactions colloïdales sont positives, alors que le B. W. est négatif. Il y a là un syndrome très intéressant au point de vue du diagnostic.

Dans la méningite tuberculeuse la précipitation est négative dans les six premiers tubes et positive à partir du tube 6 ou 7 jusqu'aux tubes 13, 14 ou 15. Cette précipitation dans la zone droite de la réaction se retrouve identique dans la réaction de Lange.

Dans un quart des cas environ, il existe une zone de précipitation dans les tubes de la première zone, mais il y a également une précipitation dans les premiers tubes, séparée de la première par une zone sans précipitation. L'existence de plusieurs tubes non précipités entre deux zones comportant des tubes précipités est très spéciale et permet en général le diagnostic avec une méningite syphilitique chronique.

Dans les tumeurs cérébrales, les réactions sont variables.

Nos recherches ont porté sur 49 liquides céphalo-rachidiens clairs et ne coagulant pas spontanément, provenant de 26 malades dont le diagnostic clinique était certain, diagnostic qui d'ailleurs fut vérifié dans les cas où l'autopsie fut faite. Sur ces 28 sujets, il y

en eut 5 dont le liquide donna toujours une réaction du benjoin négative.



Fig. 13. — Courbe de la réaction du benjoin colloïdal avec le liquide céphalo-rachidien d'un malade (Dum...) atteint de méningite tuberculeuse. — Hyperalbuminose très accentuée; lymphocytose (157 cellules par millimètre cube); présence de bacilles de Koch dans le culot de centrifugation; réaction de Wassermann négative.

Dans 17 cas les liquides ne précipitèrent pas le benjoin dans les cinq premiers tubes de la réaction (zone syphilitique) mais le précipitèrent dans les tubes 6 et suivants, le plus souvent dans

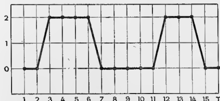


Fig. 14. — Courbe de la réaction du benjoin colloïdal avec le liquide céphalo-rachidien d'une malade (Em...) atteinte de méningite tuberculeuse. — Liquide céphalo-rachidien jaune ambré; albumine ($0^{gr},70$); lymphocytose (192 cellules par millimètre cube); présence de bacilles de Koch dans le culot de centrifugation; réaction de Wassermann négative.

les tubes 6 à 10, parfois 6 à 11, 12, 13, 14 c'est-à-dire dans la zone méningitique.

Ex. 000002222110000; 000001222220000.

Dans 6 cas nous avons obtenu ce type de précipitation assez particulier sur lequel nous avons insisté page 64 à la fois dans les premiers tubes (1 à 5) et dans les derniers tubes avec une zone intercalaire sans floculation.

Ex. 0122220000222100 : 2222220000220 ; 0001221000002220.

Une seule fois sur ces 49 liquides nous avons observé une réaction positive à la fois dans la zone syphilitique et dans la zone méningitique sans zone intercalaire et pouvant amener ainsi une confusion avec certains cas de syphilis ou de paralysie générale. En somme chez les sujets atteints de tumeurs cérébrales la réaction de benjoin se présente avec des modalités très spéciales, lesquelles peuvent fournir des renseignements utiles pour l'orientation du diagnostic.

Il existe évidemment quelques cas rares où la réaction du benjoin ne permet pas de faire le diagnostic entre tumeur, méningite tuberculeuse ou syphilis, mais il en est de même de la réaction de Lange. Ce fait n'est même pas spécial aux réactions colloïdales. Cl. Vincent et nous-mêmes avons signalé des réactions de B. W. positives dans les tumeurs cérébrales.

Actuellement aucune réaction biologique ne peut être tenue pour strictement spécifique et dans les cas difficiles on doit multiplier les examens et s'adresser à des réactions très diverses de façon à diminuer les causes d'erreur.

Il est intéressant de comparer les résultats de la réaction de Bordet-Wassermann et de la réaction du benjoin colloïdal dans les différentes formes de la syphilis du névraxe. Le parallélisme entre les deux réactions dans la P. G. P. est presque absolu, de même que dans les tabes évolutifs. Dans le tabes, et chez les syphilitiques nerveux, le parallélisme existe dans la majorité des cas, mais il peut y avoir des dissociations, l'une des deux pouvant être faiblement positive et l'autre négative.

En général on observe la concordance dans 85 pour 100 des cas. Dans 15 pour 100, il y a absence de parallelisme, la moitié en faveur du B. W., la moitié en faveur du benjoin colloïdal. Ces deux réactions se complètent donc.

Si la valeur diagnostique de la réaction du benjoin colloïdal est évidente, sa valeur pronostique mérite aussi d'être prise en considération. L'intensité de la précipitation se poursuivant dans la zone syphilitique et au delà sur un grand nombre de tubes nous

paraît en rapport avec l'intensité et la gravité des lésions évolutives. En effet la réaction est négative dans les anciens tabes fixés et dans les cas de syphilis nerveuse ayant cessé d'évoluer spontanément ou sous l'influence du traitement; de même, dans les réactions méningées de la période secondaire, la réaction n'est positive que dans les cas qui s'accompagnent d'une forte hyperalbuminose avec hypercytose, cas les plus sérieux au point de vue clinique.

Nous avons vu d'ailleurs la réaction s'atténuer et même disparaître chez les sujets atteints de syphilis cérébro-spinale ou de tabes, qui ont été traités d'une façon méthodique.

De l'opposition entre la réduction plus ou moins rapide des réactions du benjoin colloïdal chez les sujets atteints de syphilis nerveuse et l'irréductibilité chez les P. G. P., on peut tirer des conclusions importantes au point de vue du diagnostic parfois si difficile entre la P. G. et certaines formes de syphilis cérébro-spinale. C'est de l'évolution des courbes dans le temps que l'on peut tirer des indications sur le type clinique de la syphilis nerveuse et non point de l'aspect d'une courbe envisagée isolément.

On voit quel est l'intérêt de la réaction du benjoin colloïdal au point de vue du diagnostic des maladies nerveuses. Elle a éveillé chez les médecins et les biologistes un intérêt considérable et elle a suscité dans le monde entier de très nombreux travaux surtout au point de vue de sa valeur diagnostique.

L'étude physico-chimique des réactions colloïdales, et particulièrement du benjoin colloïdal, est d'autant plus intéressante qu'il s'agit de phénomènes relativement simples dont la connaissance est très importante et fera avancer l'étude du mécanisme de la réaction de Bordet-Wassermann.

Dès la découverte de la réaction nous avons reconnu que ni l'albumine, ni les cellules, ni les chlorures, ni l'urée, ni le glucose ne peuvent donner une réaction positive.

La suspension de benjoin colloïdal est formée quand on l'examine à l'ultra-microscope de particules arrondis d'un diamètre de 0$^{\mu}$,5 environ, animée de vigoureux mouvements browniens. Elle est acide et son pH est constant à 4,6. M. Macbebeuf avait constaté que ces micelles se déplacent en sens inverse de courant vers le pôle positif; elles sont donc chargées d'électricité négative. La précipitation des micelles s'explique par leur décharge électrique comme dans tous les phénomènes de floculation.

Nous avons constaté en 1921 en utilisant la dialyse du liquide céphalo-rachidien et l'ultra-filtration que les sels par eux-mêmes n'ont aucune influence, ni les substances protéiques débarrassées des globulines. Si on ajoute les sels aux albumines on n'a pas non plus de précipitation. Au contraire le liquide débarrassé des sels mais contenant des albumines et des protéines a une action floculante, mais bien légère sur un seul tube.

Si l'on reconstitue le liquide céphalo-rachidien en mélangeant les sels, les albumines et les globulines dans les proportions correspondant au mélange primitif, on obtient dans les cas de syphilis une courbe de précipitation du liquide céphalo-rachidien de type syphilitique, et dans les cas de liquide normal une courbe de type normal. Cette reconstitution peut se faire avec des sels provenant d'un liquide normal ou syphilitique. Ce fait montre que les sels n'ont qu'une action rapprochant le benjoin de son taux de floculation.

Nous avons repris récemment l'étude du mécanisme de la réaction en nous aidant de la notion si importante du pH dans ces phénomènes physico-chimiques.

La précipitation de cette suspension colloïdale nécessite la présence d'électrolytes. C'est ainsi que le sublimé $HgCl^2$ à doses quelconques ne précipite pas le benjoin. C'est que ce sel n'est pas dissociable. Au contraire les acides ou sels dissociables en ions et en cations précipitent le benjoin, le mastic, l'or colloïdal.

Nous avons d'autre part constaté que le pH des tubes de la réaction descend dans les tubes de benjoin d'abord très rapidement de 7,5 à 5,8 environ dans les quatre premiers tubes, puis à 5,3 environ dans le cinquième tube, et ensuite très lentement jusqu'à 4,6.

Cette même courbe du pH se retrouve dans des réactions de P. G. P. avec grosse floculation du type 2222222222220000, de liquide normal avec floculation seulement dans les tubes 6 et 7, et dans une réaction faite avec un liquide de tumeur cérébrale qui avait donné la courbe suivante 0000220000022000. Bien plus, nous avons retrouvé cette courbe de pH en remplaçant le liquide céphalo-rachidien par du sérum sanguin aux mêmes doses, et ceci malgré sa richesse en albumine.

C'est qu'en réalité l'albumine n'agit ici que comme substance tampon. Il s'agit là d'un phénomène qualitatif, et non quantitatif, dépendant du rapport entre les substances en jeu.

Cette courbe correspond en définitive à celle obtenue en diluant une solution tampon par une solution à pH constant et non tamponnée, le suspensoïde de benjoin.

L'ionisation des globulines dans ce milieu dépend de leur pH qui est voisin de 5,4 et peut d'ailleurs varier suivant les globulines étudiées.

Les globulines et les micelles de benjoin forment par adsorption mutuelle des micelles complexes « globuline-benjoin » dont la charge dépend des proportions de globuline et de benjoin en présence.

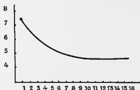


Fig. 15. — Courbe du PH dans les tubes de la réaction du benjoin colloïdal.

Au-dessus de l'iso-électrique des globulines, celles-ci seront ionisées suivant $R \langle^{OH^{-}}$, leurs micelles sont donc négatives et les micelles négatives de benjoin n'agissent pas sur elles.

Au-dessous de l'iso-électrique des globulines, leur ionisation est $R \langle_{H^{+}}$ et les micelles négatives du benjoin, venant s'accoler à leurs micelles positives, les déchargent et les précipitent.

Si toutefois la quantité de globuline est trop faible, les micelles négatives du benjoin sont en excès et le colloïde complexe formé est négatif : encore chargé par l'excès du benjoin il ne précipite pas.

Pour que la précipitation ait lieu, il faut que la quantité de globulines à l'état d'ions soit en rapport avec la quantité de benjoin introduite. Or, la quantité de globuline ionisée dépend des pH et est d'autant plus grande que l'on est plus loin de l'iso-électrique. La charge des micelles de benjoin est d'autant plus forte que l'acidité est plus faible (c'est-à-dire éloignée de 2,8).

Il faut donc en définitive que les conditions des pH et de la teneur en globuline correspondent à la quantité de benjoin introduite pour que la precipitation ait lieu.

Avec les liquides normaux pauvres en globuline ces conditions ne sont réalisées que dans les tubes 6, 7 ou 8. Avec le liquide syphilitique, elles sont réalisées dans les premiers tubes.

Les sels, particulièrement le calcium, n'agissent qu'en facilitant la précipitation.

Cette étude du pH nous amène en somme par des voies toutes différentes aux conclusions que nous avions émises en 1921 sur le rôle des globulines et des sels dans la réaction du benjoin.

Dans ces phénomènes de floculation des premiers tubes de la réaction, les albumines n'interviennent pas. Un mécanisme analogue doit exister pour la floculation des tubes de la zone droite de la réaction (au delà des tubes 7 et 8). Il est probable que d'autres albumines, provenant du sérum sanguin, peut-être d'autres variétés de globulines, produisent ce phénomène. Nous nous proposons d'en faire une étude ultérieure.

ANAPHYLAXIE

LA MALADIE HYDATIQUE

Anaphylaxie hydatique expérimentale (avec MM. Chauffard et Boidin). *Soc. de biologie,* 13 novembre 1909.

La toxicité hydatique. Toxicité directe et anaphylaxie (avec M. Boidin). *Presse médicale,* 4 mai 1910.

L'échinocoque, durant son évolution kystique, donne naissance à des substances toxiques qui ne restent pas encloses, mais diffusent dans l'organisme, à travers la paroi du kyste. Ces substances toxiques peuvent, à la longue, déterminer chez le malade des signes de cachexie rares et tardifs (phtisie hydatique); cette intoxication lente et légère ne permet pas d'expliquer les grands accidents que l'on voit se produire chez les porteurs de kyste, après une ponction ou une rupture de la poche. En effet, l'étude de la toxicité directe du liquide hydatique montre que si elle n'est pas absolument négligeable, elle reste cependant faible et incapable d'expliquer les accidents aigus.

Ceci ressort en particulier, pour ne prendre qu'un exemple, de l'intéressante observation de M. Chauffard dans laquelle on voit l'issue de quelques gouttes de liquide hydatique, à la suite d'une ponction exploratrice, occasionner des accidents rapidement mortels, alors que ce même liquide injecté à hautes doses à des animaux restait inoffensif. M. Chauffard avait été conduit à penser qu'à côté de la toxicité absolue qui ne peut varier que dans des limites très restreintes, il fallait admettre la notion d'une toxicité relative, subordonnée bien plus à la réactivité individuelle du su-

jet qu'à la quantité même de la substance absorbée. Cette réactivité individuelle si spéciale se comprend maintenant, comme MM. Chauffard et Boidin l'ont indiqué, par la notion d'un état anaphylactique. Remarquons, en effet, que ces accidents observés en clinique ont les mêmes caractères que ceux qui traduisent chez l'animal le choc anaphylactique (malaise, angoisse, prurit, secousses convulsives, fièvre, hypotension, parfois mort) ; qu'ils sont déterminés, comme eux, par l'absorption d'une dose minime de poison ; qu'ils ne semblent se montrer que chez des sujets impressionnés antérieurement par les poisons hydatiques, la preuve en étant fournie par la présence chez eux des réactions biologiques indiquant une réaction de l'organisme vis-à-vis de ces poisons.

Nous avons pu avec MM. Chauffard et Boidin en apporter des preuves expérimentales. Nous avons montré, en effet, que l'inoculation d'une dose non toxique de liquide sensibilise l'animal ; une injection seconde d'une quantité faible, pratiquée quinze jours plus tard, détermine le choc anaphylactique. Pour obtenir ce résultat, il faut préparer l'animal par voie intra-péritonéale et l'explorer par voie intra-cérébrale ; si les accidents sont faibles, on peut les faire éclater d'une façon intense en répétant immédiatement l'injection dans la cavité péritonéale. Les autres voies, aussi bien pour la préparation que pour l'exploration, ne nous ont donné que des résultats incertains ; il n'y a rien là qui doive étonner ; on sait que la voie d'exploration intra-cérébrale est plus sensible et que certaines anaphylaxies ne peuvent être démontrées que par cette méthode. Les résultats obtenus ainsi ont été des plus typiques et les expériences témoins ont été assez multipliées et assez décisives pour qu'il ne puisse persister un doute sur la valeur de ces conclusions qui ont d'ailleurs été confirmées par Ghedini et par Weinberg. Tous les animaux non préparés et explorés avec les mêmes doses et avec des doses plus fortes que nos animaux préalablement sensibilisés ne subissaient aucun choc du fait de l'injection intra-cérébrale Ils couraient immédiatement après l'expérience et leur état de santé parfaite contrastait étrangement avec les accidents aigus et graves présentés par les animaux préalablement sensibilisés. L'état de sensibilisation des sujets porteurs de kystes hydatiques, que nous avions supposé de par la clinique, se trouve affirmé par ces recherches expérimentales.

Sauf les cas rares de « toxicité enclose » les porteurs de kystes hydatiques sont soumis à une intoxication chronique qui ne se

traduit par des signes cliniques qu'à une période avancée de la maladie, mais qui se décèle par les réactions biologiques : l'éosinophilie sanguine, la déviation du complément. Sous cette influence l'organisme se sensibilise et la pénétration d'une nouvelle dose de poison, même faible, par fissuration ou rupture du kyste, occasionne le choc anaphylactique avec ses manifestations multiples et souvent graves : malaise, prurit, urticaire, frisonnements, tendance à la syncope, convulsions et, parfois même, mort rapide. Ces accidents, jusqu'ici impénétrables dans leur mécanisme, sont facilement explicables. Au point de vue de la pathologie générale, il y avait là une notion nouvelle et intéressante.

Nous avons été moins heureux lorsque nous avons cherché si cette donnée était applicable au diagnostic de la maladie. L'anaphylaxie passive ne nous a fourni que des résultats négatifs. Nous l'avons étudiée au point de vue expérimental et clinique.

Expérimentalement nous avons utilisé le sérum d'animaux sensibilisés. Nous l'injections à un animal neuf que nous explorions ensuite par voie intra-cérébrale. Nous avons aussi injecté, suivant la technique de Richet, le sérum sensibilisé mélangé au liquide hydatique et maintenu à l'étuve à 37 degrés pendant une demi-heure. Au point de vue clinique nous avons répété ces deux ordres de recherches en utilisant le sérum de malades porteurs de kystes hydatiques. Jamais nous n'avons obtenu de résultats utilisables.

ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE

Anaphylaxie alimentaire lactée. Étude expérimentale (avec MM. Ch. Richet fils et Saint-Girons). *Soc. de biol.*, 4 février 1911 et *Arch. de méd. expér.*, n° 6, novembre 1911.

Anaphylaxie alimentaire aux œufs (avec MM. Ch. Richet fils et Saint-Girons). *Congrès français de médecine*, octobre 1912.

Anaphylaxie et immunité alimentaire expérimentale à l'ovalbumine (avec MM. Ch. Richet fils et Saint-Girons). *Soc. de biol.*, 11 janvier 1913.

L'anaphylaxie alimentaire (avec MM. Ch. Richet fils et Saint-Girons). *Gazette des hôpitaux*, 7 décembre 1912.

L'anaphylaxie alimentaire. État actuel de la question

(avec MM. Ch. Richet fils et Saint-Girons). *Bulletin médical*, 10 juillet 1920.

A l'époque où nous avons fait nos expériences, l'anaphylaxie alimentaire était très discutée. On comprenait mal qu'une substance albuminoïde introduite par la voie normale gastrique puisse sensibiliser un organisme.

Nous nourrissions pendant un laps de temps variable, des cobayes exclusivement avec une pâtée formée de lait de vache et de pain. L'injection déchaînante se faisait soit par voie intrapéritonéale, soit par voie sous-durale.

Nos expériences nous avaient permis d'affirmer :

1° Que le lait de vache cru en ingestion, au moins chez le cobaye, peut provoquer l'état anaphylactique ;

2° Que cette anaphylaxie est précoce (de deux jours plus précoce que le minimum donné par les auteurs classiques pour l'anapbylaxie du cobaye en général);

3° Qu'elle est fréquente (70 pour 100 de cas positifs après injection déchaînante sous-durale).

Cependant elle n'a jamais été assez forte pour être mortelle ;

4° Qu'on peut l'observer après l'alimentation avec le lait bouilli, comme avec le lait cru, encore qu'avec le lait bouilli elle ait été tardive et très inconstante.

Les expériences d'Arthus et de Besredka avaient déjà établi l'existence d'une anaphylaxie lactée expérimentale, mais ces expériences d'ingestion introduisaient un élément nouveau dans l'histoire de l'anaphylaxie lactée et permettent de comprendre qu'on puisse, en clinique, décrire une *maladie de lait*, après ingestion de lait, comparable à la maladie du sérum, après injection de sérum.

En nourrissant pendant plusieurs jours des cobayes avec une pâtée de pain et d'œufs (un ou deux par animal), on peut sensibiliser les cobayes. L'injection déchaînante peut se faire par voie intrapéritonéale, par voie intracrânienne ou par voie intraveineuse. Les accidents observés chez nos animaux étaient absolument typiques et, dans un grand nombre de cas, le choc anaphylactique a été mortel. Ces résultats concordent d'ailleurs avec ceux déjà obtenus par Wells et Osborne avec les protéines végétales.

Cette étude de l'anaphylaxie alimentaire aux œufs nous a conduits à des résultats intéressants sur les rapports de l'anaphylaxie et de l'immunité alimentaire.

L'ingestion d'œufs, pendant un, deux ou trois jours, détermine l'état anaphylactique de manière à peu près constante (78 pour 100). L'alimentation durant 14 à 17 jours ne donne plus que 25 pour 100 de résultats positifs. Avec le même régime, prolongé 30 ou 45 jours, les cas positifs tombent à 13 pour 100.

En résumé, *l'ingestion d'œufs détermine : quand elle est éphémère, l'anaphylaxie ; quand elle est prolongée, l'immunité.*

Il s'agit bien là, en effet, d'immunité, non d'antianaphylaxie. Si, en effet, à ces cobayes ainsi immunisés, par ingestion d'œufs pendant 45 jours, on supprime les œufs pendant 17 ou 22 jours, l'injection intrapéritonéale ne détermine pas de phénomènes ou seulement des phénomènes insignifiants. Or, d'après Besredka, un laps de temps de 7 à 21 jours est suffisant pour faire disparaître l'état antianaphylactique.

Ainsi, dans ces expériences, tout s'est passé *comme si* « l'anaphylaxie était le premier stade de l'immunité. »

De ces recherches expérimentales, et de celles de divers auteurs qui se sont occupés de la question de l'anaphylaxie alimentaire, il ressort que la sensibilisation par voie digestive est conditionnée par une alimentation excessive et une insuffisance de sucs digestifs et du foie permettant le passage dans l'organisme de substances albuminoïdes incomplètement désintégrées. Ce fait a été d'ailleurs admis à la suite des belles recherches de Lesné et Dreyfus sur l'anaphylaxie digestive.

Dans l'exposé critique de cette pathogénie, nous faisions remarquer combien il est essentiel de faire une critique sériée des accidents d'intolérance alimentaire, dont la plupart ne sont pas d'ordre anaphylactique. Il est essentiel de bien distinguer parmi les accidents que détermine l'intervention dans l'organisme d'une albumine étrangère, deux modes d'action différents de l'hétéro-albumine en cause : son action toxique directe et son action indirecte d'ordre anaphylactique. C'est là d'ailleurs une propriété commune à toutes les substances anaphylactisantes.

MÉTABOLISME BASAL

Influence de l'insuline sur le quotient respiratoire des diabétiques (avec MM. Dauptain et Tacquet). *Soc. de biol.*, 15 décembre 1923 et 12 janvier 1924.

Influence de l'insuline sur le quotient et les échanges respiratoires de sujets non diabétiques (avec M. Tacquet). *Soc. de biol.*, 24 mai 1924.

Nous avons étudié l'influence des injections d'insuline sur le quotient respiratoire des diabétiques : les épreuves étaient faites le matin après 12 heures de jeûne.

Ces injections ont déterminé des modifications du quotient respiratoire très variables suivant les cas : tantôt une augmentation progressive, tantôt une chute avec élévation secondaire, parfois une élévation primaire suivie de chute avec élévation secondaire.

Cette chute du quotient respiratoire ne dépend pas du jeûne, car une injection de 20 grammes de glucose n'empêche pas le phénomène de se produire.

Chez un sujet normal le quotient respiratoire a atteint presque l'unité, de même chez deux basedowiennes.

Au contraire chez deux obèses avec insuffisance thyro-ovarienne, l'élévation du quotient respiratoire a été très faible.

Ces faits viennent confirmer l'expérience de Killaway et Hugues sur un sujet normal. Ils montrent en plus qu'à faible dose (7 à 8 unités cliniques) l'insuline détermine chez les divers sujets des modifications du quotient respiratoire et des échanges variables suivant l'état de certaines glandes à sécrétion interne. Il y a eu une opposition manifeste entre les deux sujets hyperthyroïdiens chez lesquels le quotient respiratoire et les échanges respiratoires se sont élevés très facilement et les deux sujets à tendance hypothyroïdienne qui ont résisté tout particulièrement à l'action de l'insuline.

Recherche du métabolisme basal chez les malades atteints de tumeur cérébrale (avec MM. Guillain et Alajouanine). *Soc. de biol.*, 28 février 1925.

Ayant eu l'occasion de mesurer le métabolisme basal de cinq malades de tumeur cérébrale avec syndrome d'hypertension crânienne, nous avons constaté une diminution de leur métabolisme basal allant de 17 à 34 pour 100. Cet abaissement ne paraît dépendre ni de l'état général, ni de l'alimentation, ni de la localisation de la tumeur. Le seul élément avec lequel il semble en rapport est l'hypertension crânienne, sans qu'on ait pu noter un parallélisme étroit entre le degré d'élévation de la pression des liquides céphalo-rachidiens et l'abaissement du métabolisme basal.

Des recherches de contrôle effectuées sur un certain nombre de malades atteints de différentes maladies du système nerveux ont montré aux auteurs que le métabolisme basal n'était que peu ou pas touché pourvu que les malades se nourrissent normalement. C'est ainsi que les tabétiques maintenus au lit pendant des années (10 ans dans un cas) ont encore un métabolisme normal. Il en a été de même d'un grand myopathique maintenu alité depuis six ans. De grosses lésions cérébrales ayant entraîné une hémiplégie n'ont pas non plus d'influence sur le métabolisme basal.

Ces constatations paraissent être intéressantes au point de vue de la physiologie générale ; elles montrent l'influence considérable des augmentations de pression du liquide céphalo-rachidien sur la nutrition générale par l'intermédiaire du système nerveux central.

HÉMOLYSINES

Évolution des hémolysines dans deux cas d'hémorragie méningée (avec M. G. Guillain). *Soc. de biol.*, 6 novembre 1909.

La présence chez l'homme de sensibilisatrices hémolysantes consécutives à des hémorragies n'a été que très rarement signalée. Ayant étudié le cycle évolutif des hémolysines dans deux cas d'hémorragie méningée traumatique aseptique, nous avons mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sérum une iso-auto-sensibilisatrice qui est apparue d'abord dans le liquide céphalo-rachidien, qui fut constatée ensuite dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sérum sanguin, qui disparut plus tard du liquide céphalo-rachidien, quoique persistant dans le sérum sanguin et qui disparut enfin du sérum sanguin lui-même. Cette sensibilisatrice fut constatée dans le liquide céphalo-rachidien durant quinze jours dans le premier cas, et durant cinq jours dans le second ; elle fut présente durant plusieurs semaines dans le sérum sanguin. Le liquide céphalo-rachidien n'a jamais contenu d'alexine.

Les hémolysines que nous avons mises en évidence présentaient les caractères spécifiés par Bordet et Ehrlich : inactivation du sérum par le chauffage à 56 degrés, réactivation par l'alexine de cobaye dosée préalablement, inactivation totale par chauffage à 66 degrés durant dix minutes. Ajoutons que des globules rouges

conservés vingt-quatre heures à la glacière au contact de ces sérums, puis lavés à l'eau salée à 9 pour 1 000 et mis en présence d'alexine ont hémolysé ; ils étaient donc sensibilisés : par contre, le sérum ainsi traité était devenu inactif vis-à-vis d'autres hématies.

Les hématies obtenues après centrifugation du liquide céphalo-rachidien étaient sensibilisées, et hémolysaient si on les mettait en présence d'alexine.

Ces liquides céphalo-rachidiens et ces sérums étaient agglutinants pour les hématies qu'ils hémolysaient.

Ces recherches biologiques chez l'homme nous ont paru mériter d'être rapportées, car les résultats obtenus sont comparables à ceux de Ehrlich et Morgenroth. L'hémorragie dans le liquide céphalo-rachidien chez l'homme réalise une véritable expérience, analogue aux expériences d'injection du sang d'un animal à un animal de la même espèce. L'organisme réagit à sa propre hémorragie par la création d'anticorps assimilables aux anticorps créés par l'injection des toxines ou des virus.

Anémie hémolysinique avec autolysine libre dans le sérum (avec M. J. Troisier). *Soc. méd. des hôp.*, 21 novembre 1913.

Les observations d'anémie avec isolysine sont assez fréquentes. L'existence d'autolysine libre est beaucoup plus rare. Le cas que nous avons observé concerne une anémie grave avec iso et autolysines libres dans le sérum. Cliniquement, il s'agissait d'un brightique hypertendu et azotémique, avec tuberculose pulmonaire, et anémie très accentuée.

Le sérum contenait une isolysine et une autolysine libres très puissantes ; il hémolysait très énergiquement les hématies de différents sujets et les propres hématies du malade.

Cette notion des autolysines est un phénomène qui a été très contesté ; certains auteurs ont même pensé qu'elles ne pouvaient exister dans le sang circulant. Les observations précises et répétées que nous avons faites ne nous laissent aucun doute sur la réalité de l'autolysine sérique. L'épreuve de Donath et Laudatuner n'exagérait nullement la puissance de notre hémolysine qui agissait aussi bien sur les hématies sans avoir été refroidie à 0°.

Malgré la présence de cette puissante autolysine, il n'y avait pas d'hémoglobinémie. *In vitro*, après coagulation, le sérum ne tardait pas à devenir rose, puis rouge cerise en quelques minutes.

La présence des autolysines n'est pas discutable. Seule la réalité de leur action pourrait être mise en doute si l'on admettait que les épreuves réalisées *in vitro* ne correspondent pas à des phénomènes produits *in vivo*.

Or, c'est là une hypothèse contre laquelle vient plaider toute l'histoire de notre malade. Au maximum de la puissance de la lysine correspondait une phase d'anémie globulaire intense (1 million et demi à 2 millions d'hématies avec 50 pour 100 d'hémoglobine). Puis à mesure que l'hémoglobine faiblissait, on voyait se redresser la courbe des globules rouges, si bien qu'au moment où l'autolysine n'était plus décelable dans le sérum le taux des hématies atteignait 3200000.

Il était intéressant d'autre part d'étudier les rapports de cette lysine avec la résistance globulaire. Au début, la résistance des hématies était normale (H_1 0,46); rapidement elle augmentait et s'élevait au chiffre de 0,36 pour se maintenir finalement à 0,38, alors que dans le même temps le nombre des hématies augmentait. Il se passait chez notre malade un phénomène analogue à celui que Chauffard, Troisier et Girard ont décrit dans un ictère hémolysique avec anémie splénomégalique : ils notaient une résistance à 0,64 qui augmenta progressivement à 0,48 au fur et à mesure de l'amélioration clinique de la malade et de l'atténuation de l'hémolysine. Dufourt ensuite a signalé plusieurs cas de résistance globulaire un peu élevée (0,38) coïncidant avec la présence de lysine dans le sérum et insiste sur la corrélation qui doit exister entre les deux phénomènes. Il semble qu'il y ait là un effort d'équilibration séro-globulaire nouvelle, qui s'oppose à d'autres faits avec déséquilibre persistant, comme dans ceux de MM. Vidal et Weissenbach où la lysine coexiste avec une diminution de résistance globulaire. La première condition semble l'indice d'une évolution favorable, tandis que la seconde paraît comporter une indication pronostique fâcheuse.

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Sur la pathogénie du tremblement mercuriel (avec M. G. Guillain). *Revue neurologique*, 28 février 1907.

Sur la nature du tremblement mercuriel (avec M. G. Guillain). *Société médicale des hôpitaux*, 2 mai 1913.

Parmi les symptômes nerveux que crée l'intoxication professionnelle chronique par le mercure, le tremblement est un des plus fréquents et des mieux connus. Cependant, sa pathogénie est des plus discutée. Charcot a dit que le tremblement mercuriel n'existait pas, qu'il s'agissait simplement d'un tremblement hystérique. Rendu a soutenu la même opinion, et aujourd'hui c'est la pathogénie hystérique qui est la plus généralement admise. Récemment MM. Lereboullet et Lagane admettaient qu'il s'agit d'un tremblement psychonévrosique ou pathomimique. Nous noterons, toutefois, que MM. Raymond et Sicard ayant constaté de la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien chez un malade présentant un tremblement mercuriel, et ayant décelé des traces de mercure dans ce liquide, ont fait de très grandes réserves sur l'origine hystérique du symptôme.

De nombreuses raisons nous font, au contraire, penser que le tremblement mercuriel dépend d'une lésion organique du névraxe.

Des troubles des réflexes tendineux peuvent s'observer dans les cas d'hydrargyrisme avec tremblement : chez nos quatre malades de 1907 et 1913 ils étaient exagérés.

D'autre part, ces tremblements présentent les caractères des tremblements cérébelleux : ils sont intentionnels, indépendants de la volonté du sujet, s'accompagnent de scansion de la parole, d'adiadococinésie, d'un certain degré d'ataxie à caractère cérébelleux, d'asynergie, et dans deux cas, nous avons noté des secousses nystagniformes des globes oculaires.

L'évolution du tremblement mercuriel n'est pas non plus nettement précisée. Ni M. Richardière, ni M. Letulle, qui, en France, ont fort bien décrit le tremblement mercuriel, ne parlent de sa durée et de son évolution. La plupart des auteurs admettent qu'il cesse avec l'intoxication, alors que le malade change de profession. Or nos deux malades, présentés en 1907, continuaient à trembler, alors qu'ils avaient cessé leur profession de doreurs sur métaux, l'un depuis 30 ans et l'autre depuis 42 ans.

Le tremblement mercuriel peut donc ne pas disparaître et persister même très longtemps après cessation de l'intoxication professionnelle.

Tous ces faits plaident en faveur de la nature organique du tremblement mercuriel. Nous pensons que la cause en est dans des lésions du cervelet ou des voies cérébelleuses. Les lésions peu-

vent être aiguës et transitoires, ou passer à l'état chronique et devenir durables.

Ce fait n'est pas isolé. Nous savons que certains poisons ont une affinité élective pour certains territoires nerveux, tel doit être le cas du mercure. D'autre part, on a décrit, surtout à l'étranger, une intoxication chronique par le manganèse, qui détermine des troubles tout à fait analogues à ceux provoqués par le mercure. Il semble donc que certains métaux se fixent sur le système nerveux, spécialement sur les voies cérébelleuses, pour déterminer l'apparition de syndromes cliniques qui ne sont pas sans analogie avec la sclérose en plaques.

Sur un cas de tabes en évolution chez un ancien hémiplégique syphilitique (avec M. Guillain). *Soc. de neurologie*, 7 février 1907.

Observation d'un malade atteint d'hémiplégie syphilitique, chez lequel, ultérieurement, survint un tabes. Chez ce malade, les douleurs lancinantes dans les deux membres inférieurs, l'abolition des réflexes, l'ataxie, le signe de Romberg démontrent nettement l'existence du processus ataxique. Aujourd'hui, le tabes a aboli les réflexes du membre supérieur droit, mais ces mêmes réflexes persistent exagérés à gauche. Cette exagération des réflexes au membre supérieur gauche, ainsi que la présence du signe de Babinski, de ce même côté, sont les seuls phénomènes qui témoignent de l'ancienne lésion de la voie pyramidale.

Le syndrome d'Avellis dans le tabes (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 27 mars 1908.

A l'occasion d'un malade tabétique présentant une hémiatrophie du voile du palais coexistant avec une paralysie récurrentielle du même côté, c'est-à-dire un syndrome d'Avellis, nous avons fait une étude générale de la question si discutée de l'innervation des muscles du voile du palais.

Le syndrome d'Avellis dans le tabes, sans adjonction de paralysies d'autres nerfs, est d'une extrême rareté.

Sa pathogénie peut être discutée. Ce syndrome traduit une paralysie de la branche interne du spinal. Or, les troubles du vago-spinal, dans le tabes, peuvent être déterminés soit par des lésions nucléaires, soit par des lésions radiculaires. Il semble

probable que cette paralysie résulte de l'altération des filets nerveux radiculaires par les lésions méningées sans que toutefois des lésions nucléaires puissent être niées.

Sur une forme apnéique de la crise bulbaire des tabétiques (avec M. Guillain). *Soc. de neurologie*, 2 avril 1908.

Observation d'un malade tabétique chez lequel une crise bulbaire, ayant duré environ six heures, s'est caractérisée non par de la dyspnée, de la polypnée ou du spasme glottique, mais par une apnée presque complète. Cette apnée fut telle que pendant plusieurs heures il a été nécessaire de pratiquer des excitations artificielles pour déterminer les mouvements respiratoires; si ces excitations artificielles n'étaient pas poursuivies, le malade se cyanosait, tombait dans un état subcomateux et sans nul doute serait mort.

Cette forme que nous nous proposons d'appeler *la forme apnéique de la crise bulbaire des tabétiques* diffère tout à fait du vertige laryngé, des spasmes glottiques, des crises respiratoires habituellement observées chez les tabétiques. Elle semble dépendre d'une parésie transitoire des pneumogastriques.

Astéréognosie spamodique juvénile (avec M. Guillain). *Rev. neurologique*, 15 janvier 1910.

Il s'agit d'un jeune homme de dix-neuf ans qui, depuis un an, a réalisé l'ensemble des symptômes suivants : astéréognosie complète aux deux mains avec troubles du sens des attitudes segmentaires des doigts et de la sensibilité osseuse de la main, sans troubles nettement caractérisés des sensibilités superficielles. Exagération considérable des réflexes tendineux des membres supérieurs et inférieurs, avec signe de Babinski bilatéral, clonus du pied, clonus de la rotule; cette exagération des réflexes ne s'accompagne pas de paralysie vraie ; il n'existe aucun signe cérébelleux, aucun trouble oculaire, aucun trouble psychique.

L'affection de ce malade paraît d'origine curticale.

Il y a dans les phénomènes morbides observés, une évolution qui rappelle celle des diverses maladies familiales, comme la paraplégie spasmudique, l'hérédu-ataxie cérébelleuse, la maladie de Friedreich ; aussi peut-on se demander si l'on n'est pas en présence d'une maladie héréditaire, familiale, d'une maladie de

développement portant sur certains systèmes spéciaux des fibres.

Quelle que soit la pathogénie exacte, la nature intime de cette affection, prenant en considération ses seuls signes cliniques, nous lui avons proposé le nom de : astéréognosie spasmodique juvénile.

Un cas d'ataxie aiguë avec guérison rapide (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 3 mars 1911.

Nous relatons l'observation d'un malade, homme de 25 ans, qui fut pris brusquement de céphalée et de troubles digestifs, le 4 septembre 1911. Le lendemain il éprouva une grande faiblesse, de la difficulté à marcher, à se tenir debout. Au moment de son entrée à l'hôpital, le 14 septembre, on ne constata aucune paralysie, mais il existait une ataxie considérable des membres supérieurs et inférieurs avec asynergie, tremblement intentionnel, adiadococinésie et exagération des réflexes rotuliens, sans signe de Babinski. La parole était lente, scandée, monotone et il existait quelques secousses nystagniformes dans les mouvements de latéralité des yeux. Les sensibilités superficielles et profondes étaient conservées, il n'y avait ni fièvre, ni signe de Kernig, ni raideur de la nuque.

Le liquide céphalo-rachidien, retiré par ponction lombaire, était clair, nun hypertendu, avec une légère hyperleucocytose. L'ensemencement et l'hémoculture de ce liquide furent négatifs.

Cette ataxie aiguë, qui simulait à s'y méprendre une sclérose en plaques, regressa complètement en trois semaines. Cette affection était vraisemblablement la manifestation de lésiuns infectieuses ou toxiques. mais peu profondes et non destructives du névraxe et spécialement du mésocéphale. On s'explique que ces mêmes lésions, lorsqu'elles sont plus accusées, puissent conditionner le développement d'une sclérose en plaques permanente et définitive. Il n'en faut pas moins retenir le fait encore peu connu de la possibilité d'une guérison très rapide de telles lésions, lorsqu'elles se manifestent cliniquement sous la forme d'une ataxie aiguë.

Aortite et tachycardie dans la paralysie générale (avec M. Richet fils). *Revue neurologique*, 15 avril 1912.

En examinant concurremment une série de tabétiques et de paralytiques généraux dans le service de M. le Pr P. Marie, à l'hos-

pice de Bicêtre, nous avons été frappés de l'intégrité relative de l'aorte dans la paralysie générale, contrairement à son atteinte fréquente dans le tabes. Cet examen nous a montré que l'aortite existe chez 60 pour 100 des tabétiques, et seulement chez 23 pour 100 des paralytiques généraux. Bien plus, l'examen complet de ces malades nous a montré qu'un grand nombre de ces paralytiques généraux aortiques étaient atteints d'abolition des réflexes tendineux, si bien qu'en définitive nous avons trouvé les résultats suivants :

60 pour 100 d'aortite chez les tabétiques;
14 pour 100 d'aortite chez les paralytiques généraux ;
54 pour 100 d'aortite chez les paralytiques généraux tabétiques.

Nous avons, de plus, constaté chez ces derniers malades un certain degré de tachycardie, tout comme chez les tabétiques.

Ni l'âge, ni l'ancienneté de la syphilis ne sont en cause, et, pour expliquer ces faits, on ne peut qu'émettre des hypothèses, invoquer la notion d'un terrain spécial polyscléreux chez les tabétiques ou, peut-être, l'existence d'une association morbide entre l'aortite et la radiculite tabétique.

Dix cas de pachyméningite hémorragique (avec MM. Pierre Marie et Roussy). *Revue neurologique,* 1911, p. 62.

Huit nouveaux cas de pachyméningite hémorragique (avec MM. Pierre Marie et Roussy). *Revue neurologique,* 1912, p. 219.

En présentant dix-huit cas de pachyméningite hémorragique, réunis en un an et demi, nous avons insisté sur la fréquence de ces lésions et leur latence clinique habituelle chez le vieillard, au moins lorsque la lésion ne dépasse pas le stade initial. Tous ces cas sont des trouvailles d'autopsie. Ces lésions sont le plus souvent bilatérales, peuvent atteindre la faux du cerveau et souvent les méninges molles. L'examen histologique nous a montré souvent des lésions à leur stade pré-hémorragique. Nous avons fait, d'ailleurs, des recherches chez le lapin et le chien, dans le but de nous rendre compte du rôle que peut jouer le sang épanché sous la dure-mère dans l'apparition de ces phénomènes inflamma-

toires des méninges. Il ne semble pas que le sang, à lui seul, soit susceptible de les déterminer.

Sur la différenciation élective des substances grasses du tissu nerveux normal. Les corps biréfringents (avec M. Roussy). *Société de biologie,* 29 juin 1912.

Dans les cellules nerveuses normales, il n'y a pas de corps biréfringents ; les granulations pigmentaires notamment, que l'on trouve en si grande quantité dans les cellules nerveuses de l'écorce et des noyaux gris des cerveaux séniles, ainsi que dans les ganglions rachidiens, ne donnent pas l'aspect des gouttelettes graisseuses anisotropes. Ce fait mérite d'être pris en considération. On sait, en effet, que la nature histochimique du pigment jaune des cellules nerveuses est encore mal connue et discutée. Pour beaucoup d'auteurs avec Olmer et Rosin, le pigment jaune ou « lipochrome » est de nature graisseuse ; pour Cartier il y aurait trois espèces de granulations pigmentaires répondant à trois stades évolutifs différents : seules les granulations répondant au stade ultime de l'évolution pigmentaire posséderaient les réactions caractéristiques des substances grasses. Pour Marinesco, le pigment nerveux serait un produit d'autolyse (lipoïde). Or, le fait que ces granulations ne sont pas biréfringentes, joint aux renseignements fournis par les colorations électives (rouge-orangé par le Sudan III, bleu par le Nilblau), semblent plaider en faveur de la nature lipoïde (lécithine) de ce pigment.

Nous avons vu chez le vieillard des corps biréfringents dans le cerveau entre les fines fibres de la substance grise et dans les cornes de la moelle; souvent elles donnent la croix de polarisation. A quoi répondent-ils ?

Il s'agit souvent d'impuretés ou de graisses entraînées sur les lames ou lamelles au moment du montage. Mais, en plus, il existe des corps biréfringents répondant réellement à des graisses du tissu nerveux et que les colorations au Sudan, au Nilblau, par exemple, mettent aussi bien en évidence.

Ces corps biréfringents situés en dehors des cellules, souvent près des vaisseaux ou même dans la gaine lymphatique périvasculaire, s'observent constamment dans les cerveaux ou moelles de vieillards ; ils répondent aux substances grasses mises en liberté par les processus de désintégration et qui ont déjà été signalées

par les auteurs employant les anciens procédés de coloration des graisses. Par contre, nous ne les avons rencontrés ni dans le cortex d'un enfant de trois ans ni dans le cerveau ou la moelle de lapin.

Sur la différenciation élective des diverses substances grasses dans les processus de désintégration du tissu nerveux. — Le corps granuleux dans le ramollissement cérébral (avec M. Roussy). *Soc. de biologie*, 1er juin 1912.

On sait que toute lésion destructive du tissu nerveux donne naissance à la formation d'éléments auxquels est dévolue la fonction d'éliminer les éléments nécrosés. Ces macrophages, chargés de granulations graisseuses, constituent les corps granuleux ou « phagocytes lipophores » de Lhermitte et Schaeffer dont l'origine encore discutée paraît être, pour le cerveau tout au moins, à la fois sanguine, conjonctive et névroglique. Quant à leur contenu, on emploie ordinairement pour le désigner le terme de graisses sans en spécifier la nature, et on se borne à les mettre en évidence par l'acide osmique ou le Sudan III.

Nous nous sommes proposés d'appliquer à leur étude les diverses colorations électives des substances grasses, aidées de l'examen à la lumière polarisée. Ces procédés d'investigation fréquemment employés pour les différents organes n'ont été qu'exceptionnellement utilisés pour le tissu nerveux.

Or, en examinant des coupes de lésions cérébrales (ramollissements, lacunes) à la lumière polarisée, nous avons constaté que ces corps granuleux sont très biréfringents. D'autre part, en les colorant au Nilblau, au Sudan III, au Neutralrot, on constate des images, dont plusieurs n'existent pas à l'état normal dans le tissu cérébral.

La biréfringence et ces colorations électives des graisses montrent donc que les phénomènes de résorption ou de désintégration d'un tissu comme le tissu cérébral, s'accompagnent d'un remaniement ou d'une modification des graisses qui le composent. Il s'agit probablement d'une dislocation par le macrophage des graisses qui à l'état normal sont si intimement combinées entre elles et avec les albumines que les complexes qui en résultent laissent difficilement apercevoir leurs éléments simples par nos méthodes grossières.

Un cas d'encéphalite épidémique à forme névralgique et délirante puis léthargique (avec M. Fillassier). *Paris Médical*, 19 juin 1920.

Observation d'une malade dont l'affection évolue en deux phases : l'une de délire aigu, fébrile, avec hallucination, l'autre de somnolence.

Au moment où cet article fut écrit, l'épidémie d'encéphalite n'avait pas encore fait éclore la série des formes cliniques actuellement bien connues. MM. Briant et Rouquier avaient rapporté les observations de malades présentant du délire aigu et la coexistence dans certains cas de mouvements choréiformes et de paralysies oculaires fugaces les inclinait à penser qu'il s'agit d'encéphalite et qu'il existe sans doute des formes cliniques délirantes et hallucinatoires. Notre cas vient à l'appui de cette opinion et montre qu'en présence de délires aigus d'apparence primitifs, il convient de songer parfois à la possibilité d'une encéphalite.

Influence inhibitoire de la kinésie volitionnelle sur le tremblement d'un syndrome parkinsonien unilatéral (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 23 déc. 1921.

Observation d'une femme atteinte d'un syndrome parkinsonien unilatéral chez laquelle l'influence inhibitoire de la volitionnelle s'exerce durant un temps relativement long, tant que se manifeste l'acte volitionnel.

Sur les dangers de la ponction lombaire dans le mal de Pott (avec M. Guillain). *Soc. méd. des hôp.*, 27 mai 1921.

La ponction lombaire, dont l'utilité ne peut être contestée dans les études neurologiques cliniques, n'est pas toujours une intervention inoffensive.

En nous appuyant sur plusieurs observations personnelles, nous avons attiré l'attention sur les dangers éventuels de la ponction lombaire dans le mal de Pott ; la ponction peut aggraver les lésions du névraxe, exagérer les phénomènes paralytiques et spasmodiques, précipiter l'évolution.

Ces phénomènes s'expliquent très bien, car la ponction lombaire même pratiquée à distance des zones tuberculeuses plus ou moins haut situées peut exercer une véritable aspiration sur des foyers caséeux, mobiliser des bacilles, amener des troubles circulatoires dans une moelle hypercongestive, œdématiée, fragile. L'analyse du liquide céphalo-rachidien dans le mal de Pott ne

donne pas de résultats indispensables au point de vue du diagnostic, qui peut le plus souvent être précisé par la clinique seule et la radiographie d'autre part. La valeur thérapeutique de la ponction lombaire dans ces cas étant pratiquement nulle, nous considérons que le mal de Pott avec troubles médullaires est une contre-indication à la ponction lombaire.

Discussion de la réaction de Wassermann chez les malades atteints de tumeur cérébrale. *Soc. méd. des hôp.*, 23 nov. 1923.

A propos d'une communication de M. Cl. Vincent sur la réaction de B. W. dans les tumeurs du cerveau, nous signalons avoir observé dans deux cas de tumeur cérébrale contrôlés à l'autopsie une réaction de B. W. positive dans le liquide céphalo-rachidien et négative dans le sang. Les liquides céphalo-rachidiens étaient xanthochromiques et contenaient du complément. Ces faits peuvent s'observer exceptionnellement dans des cas de tumeurs à liquide clair (un cas) et dans des cas de méningite aiguë à liquide trouble ou même clair (plusieurs cas de méningite tuberculeuse, un cas de méningite chez un malade atteint de spirochétose ictéro-hémorragique). Sans vouloir diminuer le moins du monde la valeur clinique de la réaction de B. W. il est nécessaire de faire connaître ces faits dont l'intérêt pratique est évident. Parmi ces liquides céphalo-rachidiens on peut distinguer deux groupes; dans un premier groupe, le chauffage à 56° pendant une demie-heure fait disparaître la réaction de B. W. positive; dans un second groupe la réaction persiste même après le chauffage. Il est de bonne règle de faire les réactions de B. W. comparatives avec ces liquides chauffés et non chauffés à 56°. La disparition complète après le chauffage d'une réaction de B. W. très positive avant chauffage rend la réaction très suspecte; des modifications aussi brutales ne s'observent pas avec les liquides céphalo-rachidiens des syphilitiques nerveux.

MALADIES DES REINS

Azotémie aiguë au cours de quelques infections aiguës. Son intérêt pathogénique. Sa valeur pronostique (avec M. Brodin). *Soc. de biol.*, 10 janvier 1914.

Au cours des infections aiguës, de certaines d'entre elles en particulier, fièvre typhoïde, pneumonie, scarlatine, grippe, etc.,

il existe le plus souvent de l'albumine dans les urines. Cette albumine peut se présenter sous deux aspects : tantôt elle s'accompagne d'hématuries, d'un peu d'œdème, de céphalée, de douleurs lombaires, en un mot des signes habituels de la néphrite : son interprétation est alors facile. Il s'agit d'une néphrite aiguë venant compliquer l'affection causale ; tantôt au contraire, et ces cas sont de beaucoup les plus fréquents, l'albumine existe isolée : c'est l'albumine fébrile dont la signification est encore discutée ; elle relève pour les uns d'une modification des albumines du sang, pour d'autres d'une néphrite légère, comme en témoigneraient pendant la vie la coexistence de la cylindrurie, un léger trouble d'élimination du bleu, et après la mort l'existence de lésions rénales diffuses et légères.

Nous avons dans un certain nombre de cas recherché l'état de la perméabilité rénale par l'étude de la teneur du sérum en urée, en nous adressant uniquement à ceux dont la diurèse était suffisante pour que la rétention azotée ne puisse être mise sur le compte d'une insuffisance par excès de concentration urinaire.

Dans les cas où à l'albumine s'ajoutent d'autres signes cliniques de néphrite, hématuries, douleurs lombaires, l'azotémie nous a paru être la règle et peut atteindre des chiffres assez élevés allant à 2gr,50 et 3 grammes.

Dans les cas beaucoup plus nombreux où l'albumine est le seul signe clinique, et n'existe même parfois qu'à l'état de traces (type albuminurie fébrile) l'azotémie est légère mais encore fréquente. C'est ainsi que sur 12 cas de pneumonie, il y avait une rétention azotée dans 9 cas (soit 66 pour 100) et les chiffres ont varié de 0gr,66 à 1gr,65. Dans la fièvre typhoïde, elle est moins fréquente, cependant dans trois cas, nous avons trouvé des chiffres allant de 0gr,65 à 2gr,75. Pour les chiffres peu élevés nous avons vérifié le coefficient d'Ambard qui était augmenté.

De cette étude, nous croyons pouvoir conclure que les albumines dites fébriles relèvent d'une néphrite diffuse mais passagère qui se traduit par l'albuminurie, la cylindrurie, parfois une rétention azotée.

Quant au pronostic immédiat de ces azotémies aiguës, il est bénin en général comme l'a dit M. Widal. Cependant il est possible qu'il n'en soit pas toujours ainsi, et que certaines de ces néphrites diffuses au cours des maladies aiguës peuvent continuer à évoluer après la maladie causale et devenir l'origine de néphrites

graves qui ne se manifestent que plusieurs années après et dont la nature paraît alors très difficile ou impossible à établir.

Les néphrites chroniques urémigènes sans hypertension artérielle (avec M. Desmoulière). *Presse Médicale*, n° 67, 20 août 1924.

La coexistence de l'hypertension artérielle avec la néphrite chronique urémigène est une notion classique. Son absence est considérée comme une rareté clinique. Cependant une série de cas que nous avons observés durant ces dernières années nous a démontré que l'absence d'hypertension artérielle n'est pas si exceptionnelle qu'on le pense au cours de néphrites chroniques azotémiques. Nous en avons réuni 14 cas en deux ans.

Ces faits correspondent au syndrome d'azotémie pure isolé par le Pr Widal des autres syndromes rénaux, de l'albuminurie, de l'hypertension, de la chlorurémie. Le diagnostic de ces néphrites est difficile ; l'albuminurie et les cylindres sont absents, de même que les signes cardio-vasculaires. Les symptômes généraux sont variés : les plus fréquents sont les symptômes d'intoxication du système nerveux : inaptitude au travail, névralgies, myalgies, céphalée, insomnie, crises migrainoïdes, etc. L'examen du sang permet seul le diagnostic, par la recherche de l'azotémie et de la constante d'Ambard ; le dosage de l'acide urique dans le sang est également un excellent procédé de diagnostic, et l'élévation du taux de l'acide urique nous paraît être, comme à M. Chauffard, le signe le plus délicat de l'insuffisance rénale au début.

Le pronostic de ces néphrites chroniques est en général, sauf dans les cas avec azotémie dépassant 1 gramme, celui des azotémies initiales. Il est relativement bénin quoad vitam, lorsque l'affection est reconnue et soignée. Aussi, le diagnostic précoce est-il très important. Mais il est nécessaire de soumettre ces malades à une surveillance permanente, faute de quoi les rechutes surviennent impitoyables. Ce sont de véritables éclopés du rein.

Constatation des bacilles de Koch dans le parenchyme rénal. Néphrite subaiguë tuberculeuse non folliculaire à forme hydropigène (avec M. Joltrain). *Arch. de méd. expérimentale*, mai 1911.

Observation d'un malade atteint de néphrite subaiguë à forme hydropigène, avec grosse albuminurie de 6 à 12 grammes. Mort

le cinquième mois. A l'autopsie, on trouva des gros reins blancs et une tuberculose surrénale gauche. L'histologie montra que les reins étaient atteints de néphrite subaiguë chronique avec nombreux kystes, mais d'apparence la plus banale, et sans trace de dégénérescence amyloïde.

L'examen des coupes ne permit de déceler aucun bacille, mais grâce à l'antiformine nous pûmes apporter la preuve directe de leur présence dans le parenchyme rénal.

MALADIES DU FOIE, DU PANCRÉAS ET DE L'APPAREIL DIGESTIF

Les *maladies du foie* et la *lithiase biliaire* ont attiré mon attention spécialement en ce qui concerne leurs rapports avec la cholestérine. Mes recherches sur ce sujet ont été exposées précédemment.

Le radio-diagnostic des calculs du cholédoque (avec M. Ronneaux). *Soc. de radiol. méd. de France*, 14 février 1922.

Calculs de la vésicule biliaire et du cholédoque (avec M. Ronneaux). *Soc. de radiol. méd. de France*, 11 avril 1922.

L'exploration radiologique des voies biliaires. — Ce que le clinicien peut en attendre (avec M. Ronneaux). *Journal méd. français*, mai 1923.

Les calculs du cholédoque sont très rarement décelés par la radiographie. Nous en apportons trois cas, ce qui porte à huit le nombre des cas publiés en 1923, en France, en comptant les cinq cas de MM. P. Duval et Béclère.

Ces calculs peuvent être uniques ou multiples. Le calcul unique peut être arrondi ou oblong, ou même à facettes lorsqu'il s'agit d'un calcul récemment échappé de la vésicule et arrêté dans sa migration. Les calculs multiples, qui peuvent présenter la même forme, sont le plus souvent étagés sur une ligne plus ou moins verticale suivant le trajet de la voie biliaire principale.

L'examen chimique de deux de ces calculs a décelé une proportion de chaux de 0gr,62 pour 100 dans un cas et de 0,42 dans un autre. Jusqu'à ces derniers temps, on admettait que le pourcentage

de calcium nécessaire pour la visibilité des calculs était de 10 grammes pour 100. D'ailleurs P. Duval, Gatellier et Béclère ont montré que des calculs contenant 0,68 à 27,8 pour 100 et d'autres de 0,07 à 7,6 de chaux donnaient, quand ils étaient directement posés sur la plaque, des images radiographiques de même opacité. Nos dosages viennent à l'appui de l'idée que ces auteurs soutiennent que si la chaux est un élément important de la visibilité des calculs des voies biliaires, elle n'est pas l'élément unique.

Dans notre article, nous insistons sur les techniques nouvelles permettant de déceler plus facilement ces calculs, sur la manière d'examiner les plaques, et sur les diverses causes d'erreur de cette méthode d'exploration.

Forme hématurique de la pancréatite hémorragique, à propos d'un cas de pancréatite hémorragique avec néphrite aiguë hématurique (avec M. P. Marie). *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, t. XXV, n° 6, nov. 1913.

Chez un malade de 70 ans, obèse et porteur d'un calcul latent de la vésicule survient une pancréatite hémorragique qui ne se traduisit que par des hématuries, des douleurs lombaires et de la fièvre. Pendant 11 jours, les urines restèrent colorées ; l'existence de globules rouges, de leucocytes, de cylindres, d'albumine permettait de porter le diagnostic de néphrite aiguë hématurique. Il n'y avait aucun signe d'urémie. D'autre part, la faiblesse du cœur et du pouls, la constipation absolue et même l'absence de gaz pendant quelques jours, enfin l'état de profonde intoxication du malade nous avaient fait penser que quelque chose évoluait en dehors de la lésion rénale, que seule nous constations cliniquement, mais rien ne nous permettait de nous orienter vers le diagnostic de pancréatite hémorragique qui fut une véritable trouvaille d'autopsie.

Tel est le fait. Après avoir envisagé diverses hypothèses, nous l'expliquons par la résorption de substances d'origine pancréatique réalisant une véritable intoxication à caractère hémorragique. Si en effet les hémorragies viscérales sont si rares que nous n'avons pu trouver dans la littérature de cas analogue au nôtre, les hémorragies digestives sont assez fréquentes.

D'autre part, tous les auteurs insistent aussi bien dans les formes aiguës que dans les formes lentes sur l'état de profonde intoxica-

tion que présentent leurs malades, et dans les formes chroniques, c'est une véritable cachexie que l'on peut observer.

Ce rôle toxique de la trypsine semble actuellement démontré. Maragliano, dans un mémoire expérimental récent, admet aussi que la mort a lieu par un empoisonnement véritable de l'organisme. Il nous semble que c'est dans ces directions qu'il faut chercher l'explication de notre cas clinique.

L'absence d'interprétation précise n'enlève d'ailleurs rien de son intérêt au fait clinique, qui nous paraît surtout curieux par l'adjonction d'un phénomène exceptionnel — les hématuries — au syndrome habituel de la pancréatite hémorragique.

Étude critique de l'appendicite chronique. — Importance de l'examen radioscopique (avec MM. Brodin et Ronneaux). *Presse méd.*, n° 28, 8 avril 1922.

Cet article est une étude critique des symptômes et du diagnostic de l'appendicite chronique. La multiplicité des formes cliniques qu'elle peut revêtir rend son diagnostic extrêmement délicat. Les signes fonctionnels et généraux sont trop imprécis pour qu'on puisse leur attacher une réelle importance.

Deux signes physiques sont d'un grand secours : la défense musculaire et la douleur locale à la palpation ; mais la défense musculaire manque parfois ; quant à la douleur locale, elle est d'une interprétation souvent délicate par suite de la position très variable de l'intestin. Aussi, l'examen radioscopique constitue-t-il un des éléments les plus importants du problème et la constatation à plusieurs reprises d'un point douloureux siégeant nettement à la base de l'appendice ou dans son voisinage et se déplaçant avec elle est-il le signe le plus précis d'une appendicite chronique.

Les formes urinaires de l'appendicite chronique. *Paris Médical*, 2 août 1924.

DERMATOLOGIE

I. — **Reproduction expérimentale des tuberculides humaines. — Tuberculoses cutanées atypiques non folliculaires** (avec M. Gougerot). *Soc. de biologie*, 7 novembre 1907, et *Arch. de méd. expériment.*, septembre 1908.

II. — **Pathogénie des tuberculides cutanées non folliculaires éclairée par l'expérimentation** (avec M. Gougerot). *Arch. de méd. expériment.*, mai 1909.

III. — **Chéloïde expérimentale** (avec M. Gougerot). *Soc. de biologie*, octobre 1908.

Avec Gougerot nous obtenions les premiers la reproduction expérimentale du lichen scrofulosorum, des papulo-nécrotiques, de l'érythème induré de Bazin, par simple frottis de bacilles virulents sur la peau épilée du cobaye; nous obtenions aussi des épidermites comparables à l'eczéma scrofulosorum, etc. Entre temps, par l'inoculation de la tuberculine à un cobaye tuberculeux, nous obtenions encore une chéloïde expérimentale. Cette preuve de la reproduction expérimentale des tuberculides, longtemps attendue, est décisive. Gougerot et Laroche, dit M. Darier, ont « réussi récemment à produire expérimentalement plusieurs tuberculides par frictions de cultures pures de bacilles de Koch sur la peau épilée du cobaye, et cela tranche évidemment la question... »

Ces constatations expérimentales nous permettent d'affirmer, sauf pour certains érythèmes, la pathogénie bacillaire locale des tuberculides; nous pouvions reviser la pathogénie des tuberculides et préciser le mode d'action du bacille par une nouvelle et longue étude expérimentale; notamment, nous émettions l'hypothèse des inoculations épidermiques des tuberculides (mode d'inoculation si bien étudié par Courmont et Lesieur, au point de vue général des contagions tuberculeuses).

Un cas d'éléphantiasis tuberculeux (avec M. Dujarier). *Rev. de chirurgie*, 10 décembre 1918.

Nous relatons dans cet article un cas d'éléphantiasis tuberculeux siégeant au niveau des organes génitaux du malade et des régions inguinales. La démonstration de la nature bacillaire fut faite par l'épreuve de la tuberculine, l'inoculation positive et l'examen histologique. Les lésions des tissus rentraient entièrement dans le cadre du syndrome éléphantiasique.

Dans leur ensemble, elles se résument en une hypertrophie de la peau caractérisée par une réaction inflammatoire conjonctivo-vasculaire avec production d'œdèmes, disparition des fibres élastiques et néoformation d'un tissu de sclérose. Il ne s'agit pas là

d'une hypertrophie des tissus relevant d'œdèmes secondaires à une simple obstruction ganglionnaire, mais bien d'une « hypersarcose inflammatoire avec œdèmes », et telle est la définition anatomo-pathologique actuelle de l'éléphantiasis, d'après Dominici.

Sa nature tuberculeuse lui imprime un cachet spécial. Nous devons faire remarquer combien sans le critérium de l'inoculation positive, le diagnostic en eût été difficile, sinon impossible, sur le simple examen histologique de la peau, puisque presque partout la réaction du tissu dermique est une réaction inflammatoire banale, et qu'il nous a fallu une recherche patiente sur plusieurs coupes en série pour déceler un follicule tuberculeux, trop rare du reste pour permettre le diagnostic net de lésion bacillaire.

Cette observation se classe à côté des éléphantiasis génitaux tuberculeux, observés chez la femme par Powerlein, Petit et Bender. Des faits analogues ont d'ailleurs été publiés depuis lors, montrant que le bacille de Koch peut être considéré comme un agent relativement fréquent d'éléphantiasis.

Un cas de lèpre mixte. — Autopsie : bacillémie terminale.

I. — **Cirrhose lépreuse du foie.** — **Méningite hansénienne** (avec M. de Beurmann). *Soc. méd. des hôp.*, 18 juin 1909, et *Lepra Bd.* IX, *Heft*, 1, 1909.

II. — **Les cirrhoses lépreuses du foie** (avec MM. de Beurmann et Gougerot). *Congrès de Bergen*, 1909.

La malade, dont nous avons rapporté l'observation, présentait un type de lèpre tuberculeuse avec lésions cutanées en activité. A la suite d'une opération chirurgicale, elle a succombé à des accidents fébriles, et elle a été atteinte de bacillémie hansénienne, démontrée histologiquement par la présence des bacilles dans les vaisseaux. Elle présentait, en outre, des lésions viscérales intéressantes par leur intensité, ainsi qu'une méningite en plaques, qui, croyons-nous, n'avait pas encore été signalée dans la lèpre.

D'une façon générale, la question des lésions méningées, dans la lèpre, est très mal connue. Nulle part nous n'avons trouvé la description nette d'une méningite aiguë avec infiltration et bacilles de Hansen *in situ*.

Il existait chez notre malade une véritable *méningite en plaques*

hansénienne, forme nouvelle, que nous croyons être les premiers à avoir observée et décrite.

Le cerveau présentait çà et là un exsudat blanc grisâtre, par plaques de 1 à 2 centimètres sans trace de pus (histologiquement).

L'infiltrat est presque purement méningé et n'envahit que peu ou pas la substance cérébrale, dont la couche périphérique, tangente à la surface, est seule légèrement nécrosée. Cette infiltration est très localisée et s'arrête brusquement aux confins de la substance nerveuse. La plaque de méningite est formée par la pie-mère épaissie dans laquelle on voit des cellules en réaction inflammatoire à type lympho-conjonctif, plongées dans un exsudat fibrineux légèrement acidophile. Entre ces cellules mononucléées sont éparses quelques plasmazellen, de nombreuses hématies et des cellules polynucléaires présentant surtout le type *éosinophile*.

Les cellules nerveuses présentent des lésions légères de chromatolyse de Nissl.

Les bacilles de Hansen, isolés ou groupés, sont très nombreux dans toute l'étendue de l'exsudat, tant dans la profondeur qu'à la superficie. On voit encore de rares bacilles au niveau de la zone superficielle de la substance corticale, mais nous n'en avons pas rencontré dans la zone ou moyenne profonde.

Il s'est donc produit une méningite en placards, dont la distribution est analogue à ces plaques méningitiques que l'on rencontre si fréquemment au cours de l'infection tuberculeuse. Un autre point commun de cette localisation lépreuse avec l'infection tuberculeuse méningée est la limitation du processus qui reste discret et qui n'a aucune tendance à envahir le tissu cérébal sous-jacent.

Cette méningite est spéciale par sa formule cytologique, à type lympho-conjonctif, très riche en plasmazellen et polynucléaires éosinophiles.

Il est intéressant de rapprocher cette formule cytologique de la fréquence d'une éosinophilie sanguine parfois très accentuée, signalée, chez les lépreux, par Sicard et Guillain.

En clinique, on peut se demander si les troubles mentaux des lépreux rapportés jusqu'ici presque uniquement à la psychose polynévritique de Korsakof ne peuvent, en certains cas, dépendre de plaques de méningite chronique, à localisations multiples.

Nous avons observé deux cas de cirrhose lépreuse, avec MM. de Beurmann et Gougerot.

Ce sont des *cirrhoses hypertrophiques* qui se présentent sous deux formes principales : dans la première, le processus scléreux est encore en activité et les bacilles sont nombreux dans les lésions ; dans la seconde, les lésions sont cicatricielles et les bacilles sont très rares ou impossibles à déceler. Elles ont le même schéma : sclérose péri-portale insulaire et columnaire, péri-artérielle, péri-veineuse et surtout péri-biliaire, sans envahissement du lobule, sans sclérose péri-sus-hépatique, avec stéatose hépatique péri-portale.

2 cas de lèpre mixte avec défaut de concordance entre les manifestations cutanées et les troubles de sensibilité de la peau (avec M. de Beurmann). *Soc. de dermat.*, 7 mars 1909.

Lépromes non anesthésiques (avec MM. de Beurmann et Gougerot). *Congrès de Bergen*, 1909.

Sur une mycose vaginale (*Parendomyces albicans*). — **Étude microbiologique, expérimentale et thérapeutique** (avec M. L. Queyrat). *Soc. méd. des hôp.*, 9 juillet 1909.

Nous rapportons dans ce travail l'étude clinique, expérimentale et bactériologique d'une mycose vaginale dont l'agent, voisin du muguet, nous a paru mériter d'en être distingué par certains caractères culturaux et biologiques. Il s'agissait cliniquement d'une métro-vaginite à fausses membranes, blanches et crémeuses, durant depuis un an, et ayant résisté à tous les traitements. La guérison radicale ne fut obtenue qu'après avoir étudié les conditions du développement du micro-organisme, et constaté que seule l'huile créosotée empêchait sa pullulation. Ce fait montre l'intérêt des expériences réalisées *in vitro* sur les agents thérapeutiques, vis-à-vis des organismes pathogènes, puisqu'elles nous ont conduit à une déduction pratique très heureusement efficace.

L'expérimentation sur le lapin et le cobaye nous ont donné des résultats très intéressants, prouvant l'extrême virulence de ce *Parendomyces* chez le lapin ; l'inoculation intraveineuse de culture pure permet d'obtenir une infection soit à type de septicémie sans

localisation, soit à type de granulie ; l'inoculation péritonéale provoque soit une granulie soit une péritonite avec ou sans généralisation viscérale ultérieure.

Par voie gastro-intestinale, on peut réaliser une granulie à prédominance intestino-hépatique chez le cobaye, le rat et la souris ; les injections péritonéales déterminent des lésions analogues. Toutefois, par injection sous-cutanée au niveau du métatarse, on peut réaliser chez le cobaye toute une série de lésions infectieuses de gravité croissante, depuis l'adénite simple jusqu'à la septicémie avec granulie viscérale discrète, en passant par la forme lymphangitique ascendante suppurée, avec généralisation granulique secondaire.

Ces faits prouvent que cette mycose procède à la façon des maladies infectieuses, et non par une simple dissémination de corps étrangers dans l'organisme.

L'étude histologique de ces lésions permet d'en décrire deux types : le type granulique et le type gommeux.

MALADIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Note sur la nature tuberculeuse de certaines scléroses avec dilatation des bronches chez les enfants (avec M. Barbier). *Soc. de la tuberculose*, novembre 1908.

Ces deux observations démontrent par inoculation au cobaye la nature tuberculeuse de certaines formes subaiguës de pneumopathies avec dilatations bronchiques.

Œdème aigu pneumococcique du larynx avec pneumonie et septicémie pneumococcique consécutives (avec M. Chauffard). *Soc. méd. des hôp.*, 19 novembre 1909.

Cette observation est un exemple très net et exceptionnel de localisation pneumococcique suraiguë et cliniquement primitive au niveau du larynx.

Ultérieurement, après que la trachéotomie eut paré aux accidents immédiats d'asphyxie, nous avons vu évoluer une pneumonie de la base, puis des accidents multiples d'origine septicémique. En suivant par inoculation à la souris la virulence du pneumocoque

chez ce malade, nous avons constaté l'atténuation progressive du germe, la localisation laryngée ayant coïncidé avec la virulence maxima.

Ce fait prouve que parmi les localisations très rares de la pneumococcémie, il faut réserver une place à l'infiltration sérofibrinoleucocytaire du larynx, réalisant un véritable œdème laryngé suraigu.

Œdème aigu du poumon, unique manifestation d'une pneumopathie pneumococcique. — Formes cliniques des œdèmes pneumococciques du poumon (avec M. Georges Guillain). *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 25 février 1910.

Nous nous sommes proposé, dans ce travail, de montrer qu'à côté des différentes modalités des œdèmes pulmonaires pneumococciques, il existe parfois, comme chez un malade dont nous avons rapporté l'histoire clinique, un tableau d'œdème aigu ou suraigu du poumon constituant l'unique manifestation d'une infection pulmonaire à pneumocoques. Cet œdème aigu du poumon, unique manifestation d'une infection pulmonaire à pneumocoques, ne paraît pas avoir été individualisé par les auteurs qui ont mentionné le rôle du pneumocoque dans la pathogénie de certains œdèmes du poumon.

La forme clinique sur laquelle nous attirons l'attention est bien différente des formes précédemment mentionnées. Il s'agit d'une infection pneumonique latente, sans doute à localisation centrale et d'une étendue très minime, qui ne s'extériorise cliniquement que par la crise d'œdème pulmonaire aigu. Cette forme clinique constitue une pneumopathie pneumococcique abortive, une forme fruste de pneumonie, un équivalent pneumonique. On peut se demander si cet œdème aigu ou suraigu du poumon n'est pas un mode de défense de l'organisme devant l'infection pneumococcique.

Présentation d'un appareil aspirateur permettant le siphonage. *Soc. méd. des hôp.*, 30 novembre 1923.

L'appareil aspirateur de Potain a rendu de très grands services, mais présente des inconvénients dus au piston de cuir et à la présence de la pompe foulante qui peut entraîner des erreurs de

maniement. Nous avons fait construire un appareil ponr ponction pleurale ou viscérale permettant à la fois l'aspiration comme avec l'appareil de Potain et le siphonage comme avec l'appareil de Duguet. La pompe aspiratrice est entièrement métallique, ce qui supprime tout emploi du cuir. Les différents trocarts de Potain sont remplacés par un trocart de diamètre intermédiaire mais résistant que l'on tient bien en main grâce à un manche arrondi. Le cône terminal du tube de caoutchouc peut s'adapter indifféremment soit à l'embout de la bouteille où l'on a fait le vide, comme dans l'appareil de Potain, soit à un petit entonnoir métallique, comme dans le siphon de Duguet, soit à l'embouchure en verre des seringues de 10 ou 20 centimètres cubes. On peut donc si l'amorçage ne s'est pas bien effectué, l'aspirer avec une seringue avant d'employer la force aspiratoire de la bouteille à vide. Afin d'éviter les erreurs, la pompe aspiratrice ne présente qu'une embouchure terminale. Il faut pour se servir de la pompe foulante adapter au pas de la vis latéral un cône spécial qu'on ne doit pas laisser à demeure sur la pompe.

Syndrome pseudo-pleurétique de la base dans les pleurésies interlobaires (avec MM. Brodin et Huber). *Annales de médecine*, t. I, nº 6, juin 1914.

Depuis la magistrale description que Dieulafoy a laissée des pleurésies interlobaires, il est classique de leur assigner comme caractère essentiel les symptômes en foyer suspendu contrastant avec les signes localisés à la base des pleurésies de la grande cavité.

Dans une leçon faite à la clinique médicale de l'hôpital Saint-Antoine, le 10 janvier 1914, notre maître le Pr Chauffard a attiré l'attention sur l'existence possible de symptômes physiques : matité, abolition des vibrations et du murmure vésiculaire, simulant un épanchement de la grande cavité dans les pleurésies interlobaires. A ses deux observations, nous pouvons joindre un troisième cas.

Ces faits démontrent la possibilité d'un *syndrome pseudo-pleurétique de la base* dans les pleurésies interlobaires. Sans les éléments d'enquête les plus modernes, — ponction exploratrice et radiologie, — le diagnostic peut rester longtemps très difficile, — sinon impossible.

MALADIES INFECTIEUSES

Méningite pyocyanique (avec M. Chauffard). *Soc. méd. des hôp.*, 11 mai 1917.

La méningite pyocyanique et son traitement par l'auto-sérothérapie intra-rachidienne (avec M. Abadie). *Presse méd.*, n° 9, 13 février 1919.

Les méningites pyocyaniques sont des plus rares. Encore faut-il distinguer.

Au cours de septicémies pyocyaniques, on a pu trouver le bacille dans les méninges comme dans la plupart des autres organes : la méningite n'est ici qu'un épiphénomène.

Il en va tout autrement dans les deux cas que nous avons observés : l'un avec notre maître M. Chauffard avant la guerre, l'autre avec M. Abadie en 1916.

La première observation concerne un cas exceptionnel sinon même unique par ses conditions spéciales de pathogénie et d'évolution clinique. Cette méningite survint au cours d'un tétanos traumatique, chez un homme de 20 ans, à la suite d'une petite plaie au pied. Nous fîmes une sérothérapie intensive à la fois intra-rachidienne (en tout 120 centimètres cubes), sous-cutanée (120 centimètres cubes) et intraveineuse (320 centimètres cubes) durant neuf jours.

Trois semaines après, le tétanos était en voie de guérison, lorsque nous vîmes survenir un syndrome méningé fébrile que nous mîmes d'abord sur le compte d'accidents sériques. Devant leur persistance, nous fîmes des ponctions lombaires qui montrèrent un liquide clair, hypertendu, riche en polynucléaires et contenant du bacille pyocyanique. Fait très particulier ce liquide mis à l'étuve à 35° devenait en 24 heures d'un bleu verdâtre, teinte due à la pyocyanine.

Le pus de la petite plaie malléolaire n'a jamais été bleu et sa culture ne donna pas de bacille pyocyanique.

L'infection méningée n'a donc pu être que d'apport exogène, par inoculation directe, accidentelle, au cours du traitement sérique.

L'apparition de la pyocyanine dans le liquide 24 heures après son extraction est également un phénomène non signalé jusqu'ici. Cela s'explique assez bien, si l'on admet avec Dopter et Sacquepée que ce bacille est un anaérobie facultatif et se développe même à l'air. Dans le milieu sous-arachnoïdien il vit, mais pauvrement et ne sécrète la pyocyanine que lorsqu'il est à l'air libre.

Chez notre malade observé en 1916, il s'agissait d'une plaie de la nuque par éclat d'obus, ayant fracturé l'occipital et provoqué une large déchirure de la dure-mère. Trépanation — ablation de l'éclat. Suites d'abord normales. Vingt-six jours après survient une méningite fébrile subaiguë, à signes surtout rachidiens à laquelle s'ajoutent les signes de lésions avoués du système cérébelleux. Quelques jours auparavant, nous avions remarqué que le pansement contenait du pus bleu. Une ponction lombaire permit d'obtenir des colonies de bacille pyocyanique ; en outre le liquide, abandonné à la température du laboratoire, devient vert en 24 heures, comme dans le cas précédent.

Deux injections intrarachidiennes d'électrargol ne donnent aucun résultat. Le sujet décline.

Ayant constaté que le bacille était agglutiné à 1 pour 2 000 par le sérum du malade et contenait une sensibilisatrice spécifique à son égard, nous fîmes deux injections intrarachidiennes de 3 centimètres cubes de sérum du blessé. Dès la première les crises fébriles s'espacèrent et s'atténuèrent ; dès la seconde, elles s'arrêtèrent.

Cette autosérothérapie qui provoqua la guérison du malade avait une double raison d'être : d'abord la présence d'anticorps en abondance dans le sérum, en outre l'indépendance de la cavité méningée à l'égard de la circulation générale. On sait combien les anticorps circulants pénètrent difficilement dans le liquide céphalo-rachidien, et le résultat que nous avons obtenu mérite que cette méthode soit retenue et mise en œuvre dans des cas analogues.

Petite épidémie paratyphoïde B à forme méningée (avec M. Lecaplain). *Paris médical*, décembre 1915.

Méningite typhique bénigne au cours d'une septicémie typhique à rechute (avec M. Péju). *Soc. méd. des hôp.*, 30 janvier 1920.

Nous avions observé en 1915 un certain nombre de cas de fièvre

paratyphoïde B, groupés sous forme de petite épidémie, dont la caractéristique était l'existence d'un syndrome méningé.

Plus intéressante fut l'observation relatée avec M. Péju en 1920 d'une méningite typhique à bacille d'Eberth.

Il s'agissait d'un malade atteint de fièvre typhoïde plutôt légère qui se compliqua après une défervescence temporaire d'une céphalée très vive avec syndrome méningé intense, et reprise de la fièvre. Une ponction lombaire permit de retirer un liquide louche, hyperalbumineux, contenant 350 cellules par millimètre cube (cellules entholéliales et lymphocytes par moitié) et des bactéries très abondantes que nous identifiâmes au bacille d'Eberth. Après guérison de ce syndrome méningé, il y eut une seconde rechute sous forme de syndrome typhique avec hémoculture positive. — Guérison.

Les bacilles retirés du liquide céphalo-rachidien et ceux retirés du sang étaient agglutinés au même taux (1 pour 200) par le sérum du malade.

Chez ce sujet, la phase de méningite fut donc encadrée par deux phases de septicémie avec état typhoïde. L'intérêt de cette observation est moins dans la physionomie clinique que dans l'extrême abondance des bactéries qui disparurent spontanément à la troisième ponction.

En rapprochant ces cas cliniques de ceux déjà publiés par différents auteurs, on peut classer les accidents méningés de la fièvre typhoïde en trois groupes :

1° Les syndromes méningés à liquide clair peu ou point modifiés au point de vue cytologique et albumineux, avec culture négative du liquide céphalo-rachidien. — Leur pronostic est toujours bénin.

2° Les méningites à bacilles typhiques ou paratyphiques, beaucoup plus rares, avec liquide clair ou louche ou purulent donnant une culture positive. — Elles sont d'un pronostic plus sévère.

3° Les méningites suppurées à germes d'infections secondaires, seuls ou associés à des bacilles typhiques ou paratyphiques ; staphylocoques, pneumocoques, streptocoques, etc. ; elles sont, comme l'a montré Sacquépée, toujours mortelles.

Entre ces divers types d'accidents méningés le diagnostic clinique peut rester quelque temps imprécis, mais la ponction lombaire permet de préciser le diagnostic et le pronostic de la maladie.

Le sucre du liquide céphalo-rachidien dans les méningites aiguës (avec M. J. Pignot). *Paris méd.*, avril 1917.

Au moment où nous avons fait ces recherches, beaucoup de médecins considéraient comme très secondaires les modifications du taux du sucre du liquide céphalo-rachidien. Il nous a paru que ces dosages présentaient un réel intérêt à différents égards, au point de vue diagnostique et pronostique, particulièrement au cours de la méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Il est de règle de constater l'absence de sucre dans le liquide céphalo-rachidien, vingt-quatre ou trente-six heures après le début. De plus, alors que l'hyperalbuminose présente assez longtemps et reste à peu près parallèle à l'intensité des réactions cellulaires, il semble que l'hypoglycosie suive une marche plus personnelle, proportionnelle au degré d'infection des méninges. Absent au début de la maladie, et durant les trois ou quatre premiers jours, il réapparaît en général vers le quatrième ou cinquième jour dans les cas favorables. Au contraire, l'absence persistante du sucre ou sa redisparition constitue un élément pronostique défavorable.

La recherche du sucre peut encore donner des renseignements très intéressants lorsqu'on hésite entre une réinfection ou des accidents sériques au cours de la méningite cérébro-spinale. On sait quelles difficultés soulève parfois ce problème. S'agit-il d'une récidive ? d'une méningite sérique ? Dans le premier cas, il faut, avec toutes les précautions que commande parfois l'état de sensibilisation du malade, réinjecter du sérum ; dans le second cas, cette réinjection aggravera les symptômes déjà existants.

En dehors des signes cliniques et des caractères cytologiques du liquide, la recherche du sucre est importante : la glycosie reste positive en cas de méningite sérique.

Méningite cérébro-spinale et trépano-ponction. *Arch. de méd. et de Ph. mil.*, juin 1917.

Dans ce mémoire où nous rapportons deux cas de méningite cérébro-spinale traités par la trépano-ponction, nous exposons l'état de la question, la technique que nous avons adoptée, et les conditions dans lesquelles doit être réalisée cette petite opération.

Nos deux observations concernaient des cas traités tardivement, la première au troisième jour, la seconde au quinzième jour d'une

infection méningococcique ; des rechutes successives se produisirent avec ventriculite et xanthochromie du liquide cérébro-spinal.

La trépano-ponction nous permit de sauver un de ces deux malades.

Les résultats des deux ponctions furent très intéressants. On peut dire que dans les deux cas un résultat favorable fut obtenu : biologique dans un cas, biologique et clinique dans l'autre.

En effet, les ponctions du ventricule nous montrèrent chez notre premier malade des méningocoques très nombreux et libres ; vingt-quatre heures après l'injection du sérum, le liquide ventriculaire présentait une réaction cellulaire intense à la fois polynucléaire et mononucléaire avec de nombreux macrophages : les méningocoques, libres dans la première préparation, sont en grand nombre enclos à l'intérieur des cellules dans la deuxième préparation. Il y a là un fait extrêmement frappant qui mérite d'attirer l'attention : le sérum injecté avait déclenché les phénomènes de défense antimicrobienne jusque-là minimes ou absents ; c'est la reconstitution dans les cavités ventriculaires du phénomène de Pfeiffer qu'on peut répéter avec une culture de méningocoques et le sérum spécifique dans la cavité péritonéale du cobaye.

Notre second malade guérit : dès le lendemain la température tombait à la normale en même temps que disparaissait la céphalée et qu'il ressentait un bien-être qu'il n'avait jamais connu jusque-là. Il est possible d'ailleurs que cette disparition rapide de la céphalée soit plus sous la dépendance de la décompression crânienne que de la disparition des phénomènes infectieux. En tous cas, l'intervention fut éminemment favorable.

L'indication la plus précise de la trépano-ponction est évidemment la méningite compliquée de ventriculo-épendymite subaiguë chronique — au cours de formes prolongées de la méningite cérébro-spinale.

Peut-on aller plus loin, et traiter la méningo-ventriculite à sa phase aiguë, dès les premiers jours de la maladie ? Ce serait là une conduite éminemment rationnelle qui n'a contre elle qu'une certaine timidité que nous éprouvons à l'égard d'une opération dont on connaît encore très mal les résultats et les incidents possibles. Au fur et à mesure que paraîtront les observations de trépano-ponction dans la méningite cérébro-spinale, ses indications et ses contre-indications se poseront avec plus de précision, pro-

bablement deviendrons-nous plus hardis. Sans doute aurons-nous alors tendance à intervenir de plus en plus tôt, vers le sixième ou le septième jour du traitement, lorsque se produit la rechute si souvent déterminée par une ventriculite concomitante. Ces idées, émises en 1917, sont précisément celles auxquelles les médecins sont arrivés dans la suite, comme le démontrent le rapport du Pr Dopter et les discussions qui ont suivi son exposé, au XVIIe congrès français de médecine tenu à Bordeaux en 1923.

Syndrome cholériforme et bacilles paratyphiques (avec M. Grall). *Annales de méd.*, t. III, n° 2, 1916.

Gastro-entérite et entérocolite aiguë à bacilles paratyphiques. *Réunion méd. de la IVe armée,* 25 août 1916.

En mars 1916, nous eûmes l'occasion d'observer un certain nombre de malades, dont quelques-uns très graves, présentant un ensemble de symptômes remarquables par leur identité clinique rappelant à s'y méprendre le choléra nostras.

A l'autopsie, les lésions consistent essentiellement en de vastes placards congestifs d'un rouge vineux échelonnés tout le long du tractus intestinal, du pylore à l'anus, mais tout spécialement au niveau des régions iléo-cæcales et sigmoïdo-rectales, sans lésions appréciables des plaques de Peyer.

Les examens bactériologiques nous ont permis de retirer le bacille paratyphique B du sang et des selles dans 3 cas sur 7. A l'autopsie, le même bacille fut trouvé soit dans la paroi intestinale, soit dans la bile (6 fois sur 6 recherches). Nous pensons donc que les bacilles paratyphiques, dans des conditions encore difficiles à déterminer, sont capables de réaliser un syndrome cholériforme. Ce syndrome qui frappe le clinicien par sa brutalité et sa gravité ne présente pas en somme de symptôme vraiment spécifique et emprunte la plupart de ses éléments à un syndrome de déshydratation déterminé par la diarrhée et les vomissements et à une intoxication massive à retentissement cardio-vasculaire et polyglandulaire (surtout reins, foie, capsules surrénales). Toute intoxication ou infection aiguë susceptible de réaliser ce double syndrome d'une manière brutale revêtira l'aspect cholériforme. Il nous suffit de rappeler que deux maladies purement toxiques, l'urémie gastro-intestinale et le coma diabétique peuvent toutes deux présenter des formes cholériformes avec déshydratation pour

reconnaître que l'organisme est relativement pauvre en réactions typiques et que son mode de réagir dépend moins de la spécificité des agents que de la brutalité de leurs assauts.

Dans d'autres cas, nous avons vu la transformation du syndrome cholériforme en syndrome typhoïde ce qui montre bien qu'il peut n'être qu'une simple phase évolutive de la fièvre paratyphoïde. Aux formes déjà connues d'infections paratyphiques, les gastro-entérites simples et les fièvres paratyphoïdes simulant à s'y méprendre la fièvre typhoïde eberthienne, il y a lieu d'adjoindre une forme nouvelle, la gastro-entérite cholériforme qui peut venir compliquer les deux variétés précédentes et en assombrir le pronostic jusqu'à ce jour considéré comme relativement bénin.

Spirochétose ictéro-hémorragique avec splénomégalie tardive (avec M. Sacquepée) *Soc. méd. des hôp.*, 2 mars 1917.

Observation d'un cas d'ictère infectieux à rechute avec inoculation positive des urines. Vers le 60e jour après le début la rate devint douloureuse et augmenta assez fortement pour devenir perceptible à la palpation. Cette splénomégalie dura une quinzaine de jours et disparut lentement.

Purpura fulminans. — Septicémie méningoccique suraiguë (avec M. Lepape). *Soc. méd. des hôp.*, 2 juin 1916.

Observation d'un cas de purpura fulminans avec signes cliniques méningés, la ponction lombaire permit de retirer un liquide légèrement trouble contenant une véritable culture pure de méningocoques sans réaction cellulaire.

Un cas de sodoku (avec M. Durozoy). *Soc. méd. des hôp.*, 23 février 1917.

Observation d'un soldat qui, après une morsure de rat, présenta des frissons, de la fièvre, avec apparition au point mordu d'un nodule gros comme une pièce de cinq francs, avec adénites épitrochléenne et axillaire, et lymphangite nodulaire ascendante. Guérison en 2 mois. Ce cas fut le troisième observé en France depuis la guerre.

Sur un cas de septicémie à bacille d'Eberth ayant évolué cliniquement sous les apparences d'un rhumatisme poly-

articulaire aigu (avec MM. Guillain et Libert). *Soc. méd. des hôp.*, 30 avril 1920.

Observation d'une malade ayant présenté les symptômes d'un rhumatisme polyarticulaire aigu avec action apparente du salicylate de soude chez laquelle l'hémoculture permit de reconnaître un bacille d'Eberth agglutiné par le sang de la malade au 1/300.

Un cas de vulvo-vaginite gangréneuse. — Sérothérapie gangréneuse. Guérison (avec M. Deglaire). *Soc. méd. des hôp.*, 17 février 1922.

Observation d'un cas de vulvo-vaginite gangréneuse grave rapidement guérie par la sérothérapie anti-gangréneuse.

Méningite morbilleuse (avec M. Quioc). *Soc. méd. des hôp.*, 28 déc. 1923.

Observation d'un rougeoleux de 11 ans qui présenta sans signes otitiques un état méningé aigu avec énorme réaction cellulaire aseptique du liquide céphalo-rachiden à prédominance lymphocytaire. Nous croyons que cet enfant a été atteint de méningite morbilleuse, complication très rare dont MM. Lemierre, Michaux et Lemasset ont rapporté une observation analogue en 1917.



CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT (6-1926).